UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1950 Nº 62

Contribution à l'Étude de la Thérapeutique des Obésités par les Amphétamines

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1950

PAR

JEAN BÉLAVAL

MEMBRES DU JURY

MM. SENDRAIL	Président
GADRAT	Assesseurs
BAISSET	Assesseurs
GERAUD	Assesseurs
BAZEX	Suppléant

TOULOUSE
Imprimerie Artisanale
32, Avenue de Courrège, 32
1950

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1950 Nº 62

Contribution à l'Étude de la Thérapeutique des Obésités par les Amphétamines

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1950

PAR

JEAN BÉLAVAL

MEMBRES DU JURY

MM. SENDRAIL	Président
GADRAT, BAISSET	Assesseurs
GERAUD	Assesseurs
BAZEX	Suppléant

TOULOUSE
Imprimerie Artisanale
32, Avenue de Courrège, 32
1950

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

Doyen. . . . . MM. LEFEBVRE.
Assesseur. . . .. BRUSTIER.
Doyens honoraires. . . .. CORSE, CALVET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RISPAL. MM. MÉRIEL. MM. GARIPUY. LAFFORGUE.
CLERMONT. RIBAUT. SERR. VALLOIS.

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et de psychiatrie	MM.	RISER.
Clinique médicale. . .		TAPIE, ROQUES.
Clinique obstétricale. . .		GUILHEM.
Physiologie. . .		SOULA.
Clinique chirurgicale et du cancer		DUCUING.
Physique biologique et médicale		BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		NANTA.
Chimie et Toxicologie. . .		BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale		SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologique		LEFEBVRE.
Anatomie. . .		LAZORTHES.
Histoire naturelle. . .		DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture		SOREL (R.).
Pharmacie. . .		CAUJOLLE.
Pathologie interne et clinique des maladies de la tuberculose		MOREL.
Bactériologie, Hygiène et Médecine sociale		ANDRIEU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		VIRENQUE.
Clinique des maladies des voies urinaires		FABRE (P.).
Matière médicale. . .		VINCENT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie		MÉRIEL (P.).
Anatomie pathologique. . .		FABRE (Jacques).
Clinique oto-rhino-laryngologique et maxillo-faciale		CALVET.
Clinique ophtalmologique. . .		CALMETTES.
Chimie biologique. . .		VALDIGUIÉ (P.).
Médecine légale et médecine du travail		PLANQUES.
Histologie et embryologie		BROUSSY.
Médecine Sociale. . .		BOUNHOURE.
Thérapeutique. . .		GADRAT.
Pathologie chirurgicale. . .		GRIMOUD.

PROFESSEUR SANS CHAIRE

Physiologie. . . . . MM. BAISSET. Anatomie. . . . . COULOUMA.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie. . .	MM.	POULHÈS.
Histologie. . .		BIMES.
Sciences naturelles. . .		ROUISSET.
Pharmacie. . .		COUTURIER.
Botanique. . .	Mme	DULUCQ-MATHOU.
Bactériologie. . .	MM.	ENJALBERT.
Chimie Biologique. . .		POLONOVSKI.
Physique médicale. . .		AUVERGNAT.
Chimie générale pharmaceutique		BLANC.

AGRÉGÉS

Médecine. . . . . DARNAUD, CERAUD, DARDENNE, LAPORTE J. BAUDOT.
Ophtalmologie. . . . DÉODATI. Physique Médicale. . MARQUÈS.
Obstétrique. . . . . PONTONNIER. Chirurgie. . . . . RIEUNAU, DIEULAFÉ, DAMBRIN (P.).
Odonto-Stomatologie. CADENAT. Oto-Rhino-Laryngologi CLAUX.
Urologie LHEZ (ch. de f.)

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM.	GUILHEM.
Chimie biologique. . .		DOUSTE-BLAZY.
Chimie pathologique. . .		VALDIGUIÉ (P.).
Chimie minérale. . .		BLANC.
Physique pharmaceutique. . .		AUVERGNAT.
Dermatologie et syphiligraphie		BAZEX.
Législation pharmaceutique. . .		BOUISSET.
Tuberculose. . .		MOREL.
Chirurgie pulmonaire. . .		DAMBRIN (P.).
Parasitologie. . .		LASSERRE.
Cryptogamie. . .	Mme	DULUCQ-MATHOU.
Chimie analytique. . .	MM.	BLANC.
Hydrologie et Géologie		ASTRE.
Anatomie médico-chirurgicale. . .		THOMAS.
Pharmacodynamie (Médecine).		BAISSET.
Pharmacodynamie (Pharmacie).		CAUJOLLE.
Bactériologie et Hygiène		LHEZ.
Urologie. . .		LAPORTE.
Ophtalmologie. . .		DÉODATTI.
Neuro-Chirurgie. . .		LAZORTHES.
Oto-Rhino-Laryngologie. . .		CLAUX.
Mycologie. . .		MORQUER.
Physiologie. . .		COLOMBIES.
Psychiatrie. . .		GAYRAL.
Secrétaire de la Faculté		ARGILAS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891).

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A Monsieur le Professeur Sendrail

Professeur de Pathologie Générale
et de Médecine Expérimentale

Qui nous a guidé avec bienveillance dans la réalisation de cette thèse, et nous a fait l'honneur d'en accepter la présidence

A notre Jury de Thèse

Monsieur le Professeur Gadrat

Professeur de Thérapeutique

Monsieur le Professeur Baïsset

Professeur Agrégé à la Faculté

Monsieur le Professeur Géraud

Professeur Agrégé à la Faculté

Monsieur le Docteur Bazex

Chargé de Cours

Hommage de respectueuse gratitude

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Faible témoignage de ma reconnaissance
et de ma profonde affection

A MA SŒUR ET A MA BELLE-SŒUR

A MON FRÈRE ET A MON BEAU-FRÈRE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

INTRODUCTION

L'obésité est un syndrome aux facteurs étiologiques divers, aux multiples formes cliniques, et qui pose des problèmes d'une grande complexité. Sa thérapeutique en est souvent décevante. On en comprend les raisons, à mesure que l'on en connaît mieux la pathogénie. Une thérapeutique en effet ne peut être efficace que dans la mesure où elle est étio-pathogénique, et c'est à se rapprocher de cet idéal que tend constamment la médecine. Dans quelle mesure les divers traitements de l'obésité atteignent-ils les sources du mal ?

Il semble que les plus anciennes civilisations luttaient déjà contre l'obésité par des prescrriptions hygiéno-diététiques. HIPPOCRATE préconisait le régime, l'exercice et le massage. CELSE notait l'effet favorable de la sudation, des purgations, des exercices violents, de la sobriété alimentaire.

Plus près de nous, Claude BERNARD et BROWN-SÉQUARD donnèrent son essor à cette science féconde qu'est l'endocrinologie. Mais le premier enthousiasme passé, il fallut bientôt s'apercevoir que les perturbations glandulaires n'expliquaient pas tout, et que ce n'était là qu'un aspect très limité du problème de l'obésité.

La chimiothérapie enfin ne pouvait se désintéresser d'une question aussi importante. Après la vogue du dinitrophénol, voici que depuis quelques années, la médecine s'intéresse aux amphétamines. Nous nous proposons dans ce travail d'analyser les espoirs que peut susciter cette nouvelle médication.

Auparavant, nous allons passer une rapide revue critique des armes dont disposait jusqu'à ce jour le praticien.

LES DIVERS MOYENS THERAPEUTIQUES

Un traitement étiologique, chaque fois qu'il sera possible, sera naturellement de mise. Ce sont les cas les plus rares. C'est ainsi qu'on aura recours à la radiothérapie ou à la chirurgie s'il existe une tumeur glandulaire ou intracrânienne, au traitement spécifique dans les atteintes infectieuses de l'encéphale.

Le régime. Il fut de tous les temps, et il n'a pas perdu de son importance. On a longtemps vécu sur cette notion élémentaire, à savoir le rôle principal dans la pathogénie de l'obésité, de la suralimentation. Tout au plus peut-on parler de suralimentation relative, de déséquilibre calorique. Il suffit de remarquer combien la dépense de luxe peut être variable suivant les individus, quasi nulle pour certains, pratiquement illimitée pour d'autres, pour s'apercevoir déjà que, même dans l'obésité par polyphagie, qui est la plus simple, il ne s'agit pas seulement d'une équation mathématique, mais qu'il faut faire intervenir des facteurs d'assimilation et de désassimilation, liés au terrain. J. VAGUE, rejetant la notion périmée d'obésité exogène, fait remarquer avec justesse que dans toute obésité il y a une orientation neuro-endocrinienne vers la prépondérance de l'anabolisme sur le catabolisme, quelle que soit la valeur absolue de ceux-ci.

D'autre part, le régime hypocalorique prétend faire utiliser au malade ses graisses de réserve. Or justement, ce qui caractérise l'obèse, c'est l'impossibilité d'utiliser normalement les graisses. Il est évident aussi qu'un régime hyperazoté risque d'être mal toléré par certains organismes.

Ces réserves faites, il n'en reste pas moins que l'hygiène alimentaire conserve une efficacité relative, variable avec la forme de l'obésité, proportionnelle à l'importance des facteurs externes dans la genèse de celle-ci. Il faut mentionner aussi son influence favorable sur les troubles toxiques d'origine digestive, qui seraient capables, sinon de créer, du moins d'entretenir l'obésité (LEVEN; HECKEL).

La restriction hydrochlorurée trouve son indication comme traitement adjuvant ,dans la mesure où des troubles du métabolisme hydrominéral s'associent au dysmétabolisme lipidique.

L'exercice physique. Comme le régime, il est entaché à la base de considérations péjoratives du même ordre. Il n'est pathogéni-

que que dans une mesure très restreinte. Outre qu'il peut être dangereux pour des viscères en état d'infériorité, ses moindres inconvénients sont d'avoir une efficacité souvent illusoire, de favoriser parfois l'appétit, d'être susceptible même d'entraîner un accroissement du surplus pondéral.

La gymnastique rationnellement conduite garde son indication pour la réfection musculaire.

Le massage n'a d'utilité que par son action sur la circulation périphérique, sur la résorbtion des œdèmes, sur la cellulite, sur la régénération musculaire.

La sudation (bains chauds, bains de vapeur, hammam, bains de lumière). Elle agit en favorisant l'élimination des déchets et en désintoxicant l'organisme. La perte d'eau, elle, est forcément transitoire. Cette thérapeutique n'est pas sans dangers lorsqu'existent des troubles cardio-vasculaires, et chez les sujets vagotoniques.

L'hydrothérapie ne saurait elle aussi constituer qu'un traitement très accessoire.

L'électrothérapie, avec la méthode de BERGONIÉ, est à réserver aux obésités monstrueuses.

Aucun des agents physiques n'est à lui seul capable d'entraîner des résultats conséquents ni durables.

La crénothérapie agit de façons complexes et diverses. HECKEL l'a accusée de surmenage thérapeutique. Elle peut rendre des services. Il ne faut pas trop en attendre.

Agents médicamenteux divers :

L'iode et les iodures ne donnent jamais de résultats bien appréciables. Leur action est inconstante.

L'opothérapie embryonnaire serait susceptible de stimuler les combustions (CARREL; PUGLIESE; NEPPI). En fait, si son innocuité est reconnue, son efficacité est douteuse.

Les laxatifs, les diurétiques, les sédatifs nerveux auront, suivant les cas, leur rôle à jouer, d'importance secondaire.

Le dinitrophénol, au plutôt la dinitrophényllysidine, moins toxique, agit par activation des oxydations cellulaires, portant surtout sur les glucides, avec élévation du métabolisme basal. Son action amaigrissante est très inconstante et souvent décevante. En tout cas, c'est un produit de haute toxicité, et si la marge de sécurité théorique est de 12, il faut toujours compter avec des accidents d'intolérance et d'idiosyncrasie qui, même à des doses bien inférieures aux doses moyennes, peuvent aboutir à des catastrophes.

Contentons-nous d'énumérer ces accidents, en soulignant, comme le fait BARDON dans sa thèse, qu'ils ont pu survenir à des doses bien inférieures à celles conseillées par les auteurs américains :

— Hypogranulocytose et agranulocytose;
— Anémie;
— Accidents oculaires, cataracte bilatérale d'évolution rapide, survenant le plus souvent après l'arrêt du traitement, et quelquefois longtemps après; par conséquent, que la surveillance la plus consciencieuse ne peut éviter;
— Accidents nerveux, névrites périphériques sensitivo-sensorielles;
— Accidents cutanés, soit à type d'intolérance (érythèmes, prurit, urticaire, œdèmes), soit à type d'intoxication (érythrodermie desquamative);
— Troubles digestifs, langue saburrale, vomissements, diarrhée;
— Hématurie;
— Hépatite toxique;
— Hyperthermie.

Expérimentalement, le dinitrophénol a une action néfaste sur la gestation (WULFF), et il a peut-être entraîné l'avortement chez la femme dans une observation de EPSTEIN. A noter également que les effets du dinitrophénol sont variables et imprévisibles, même chez un même sujet et aux mêmes doses.

On voit donc les dangers d'une telle thérapeutique confiée à une femme pressée de maigrir. Des accidents possibles, on peut déduire les contre-indications.

L'hormonothérapie. Nous allons dire quelques mots des obésités endocriniennes, uniquement pour souligner à quel point le facteur endocrinien doit être envisagé avec circonspection dans la plupart des cas.

L'étude des obésités dites endocriniennes dévoile des faits souvent intriqués, souvent contradictoires, rarement simples. Il faut bien convenir d'une chose, c'est que les obésités d'origine endocrinienne incontestable, dont le syndrome clinique et les examens biologiques prouvent l'authenticité, sont rares. Si DOUTHWAITE évaluait encore leur fréquence à 20 %, elle n'est plus que de 5 % pour JUSTIN-BESANÇON et BONNET. Nous nous associons pleinement avec HECKEL, lorsqu'il dit que leur importance et les conséquences thérapeutiques en découlant avaient été trop exagérées au cours de ces dernières décades. Certes, il est commode d'appeler pluriglandulaires des obésités avec symptômes épars de la série endocrinienne; mais en dehors de quelques syndromes bien définis, il ne faut pas se laisser abuser, et bien connaître le retentissement glandulaire secondaire de toute obésité et de tout trouble de la nutrition.

Le cas le plus simple est celui de *l'obésité thyroïdienne.* Il s'agit le plus souvent d'une insuffisance thyroïdienne légère. Mais il faut savoir que l'abaissement du métabolisme basal est insuffi-

sant pour incriminer la thyroïde, et il faut insister sur le fait que l'hypothyroïdie et l'athyroïdie sont inconstamment suivies d'obésité, ce qui montre bien que le dysfonctionnement de la glande est à lui seul incapable de créer la dystrophie. Inversement, des hyperthyroïdies légères peuvent accompagner l'obésité.

Les choses se compliquent lorsqu'on étudie les autres variétés endocriniennes de la maladie. Le rôle de l'*insuffisance testiculaire* est difficile à préciser, mais ne paraît en aucun cas prépondérant.

L'origine ovarienne a été fortement controversée. Il est banal de citer le rôle de la castration, de la ménopause, de la grossesse, de la lactation. Après avoir ici aussi remarqué l'inconstance de la filiation des processus, rappelons combien sont fréquentes les dysovaries chez les femmes obèses, sans que nécessairement elles soient à l'origine du syndrome. Il ne faut pas ramener les grandes périodes climatériques de la femme à la seule perturbation génitale, mais les placer dans un cadre plus vaste de perturbations neuro-endocriniennes complexes, où la région infundibulo-hypophysaire a sa part.

Bien que le Professeur RATHERY ait cité quelques cas où seule l'opothérapie fit maigrir; bien que BÉCLÈRE soutienne que le substratum de toutes les obésités génitales de la femme soit une hypersécrétion gonadotrope hypophysaire, l'hormonothérapie se montre en général inefficace.

Le rôle de l'hypophyse dans le métabolisme des graisses reste mal élucidé. La pathogénie des deux syndromes cliniques, de BABINSKI-FRÖHLICH et de CUSHING prête à discussion. Pour GILBERT-DREYFUS, pour BÉCLÈRE et SIMONNET, les extraits hypophysaires font engraisser; pour DECOURT l'hypophyse ne sécrète aucune hormone douée d'une telle propriété.

Il existe des cas de *tumeur cortico-surrénale* maligne réalisant un syndrome identique à la maladie de CUSHING. Seul, le traitement chirurgical précoce a ici chances de succès. L'action des surrénales sur les divers métabolismes est indéniable (cholestérol, lipoïdes, glycémie, métabolisme minéral et eau). Mais leur rôle dans les obésités est mal connu.

On a pu parfois incriminer une hyperfonction du *pancréas interne*. L'insuline a certainement une action sur le métabolisme liquidique : elle diminue la lipémie, favorise la lipodiérèse hépatique, favorise la lipopéxie tissulaire et l'hydropexie. Il reste à démêler le rôle exact de la suralimentation et de l'accroissement d'appétit, le rôle aussi de la région infundibulo-hyperphysaire qui, comme l'ont montré COLLIN, DROUET et leurs collaborateurs, est très sensible aux injections répétées d'insuline. D'autre part, les deux tiers des obèses sont des paradiabétiques.

Certains *syndromes épiphysaires* sont accompagnés d'obésité. Il ne faut pas oublier le voisinage de l'infundibulo-tuber, suscepti-

be d'être intéressé par le processus tumoral.

Le thymus enfin a donné lieu à quelques discussions. Son rôle physiologique et pathogénique est encore obscur. Certains assignent une origine thymique à l'obésité dystrophique prépubérale, qui a pu être en effet amélioré par l'opothérapie. Mais l'évolution spontanée vers la guérison à la puberté est la règle.

De l'étude de ces obésités endocriniennes, dont nous n'avons fait qu'une rapide esquisse, on peut dégager quelques constatations :

1. Il y a quelques cas, exceptionnels, où un processus tumoral glandulaire engendre une obésité, mais celle-ci est nettement pathologique, noyée dans un syndrome beaucoup plus riche, et la seule intervention efficace possible sera radiothérapique ou chirurgicale;

2. Les troubles endocriniens sont fréquents au cours des obésités, mais ils n'ont dans sa pathogénie qu'une part réduite ou nulle. Pour VAGUE, l'obésité ne peut survenir que sur un biotype préobèse, c'est-à-dire que le facteur génétique est généralement indispensable. Ce facteur génétique, où les facteurs acquis d'orientation vers la prédominance anabolique, sont probablement de siège diencéphalo-hypophysaire. Ces facteurs endocriniens divers n'interviennent donc que pour diversifier des formes cliniques, et non en tant que facteurs principaux.

Ceci laisse présumer la faillite de l'hormonothérapie. Et en fait, tous les auteurs sont à peu près d'accord aujourd'hui (HECKEL; GILBERT-DREYFUS; KUNDE; LERAY, pour n'en citer que quelques-uns) pour admettre que la thérapeutique glandulaire ne saurait apporter à elle seule une correction suffisante des troubles métaboliques, et que, mise à part l'opothérapie thyroïdienne, qui agit par ses propriétés pharmacodynamiques et non par la correction d'une hypothyroïdie présumée, son efficacité demeure toute relative.

Les extraits thyroïdiens sont souvent d'un précieux secours, par leur action activante des divers métabolismes. Mais leur utilisation est délicate, et il ne faut pas en abuser. C'est un traitement qui est souvent mal supporté, et qui demande une grande surveillance. Sa marge de sécurité est infime, les doses efficientes sont parfois déjà toxiques, ou aux limites de la toxicité, une dose un peu inférieure restant sans action.

Les accidents graves, tels les cas de myocardite irréversible que rapporte MATHIEU, la syncope, ou la crise d'angor, sont exceptionnels. Mais les troubles d'hyperthyroïdie obligeant à interrompre la médication sont très fréquents. Ce sont : l'éréthisme cardiaque et les palpitations, l'excitation nerveuse, irritabilité, tremblement, insomnie, les vertiges, les sueurs, la céphalée, la diarrhée et les vomissements, etc... D'autres inconvénients de la

méthode sont que l'administration de thyroxine ou d'extraits thyroïdiens accroît l'appétit, et ausssi que l'amaigrissement entraîné se fait surtout avec dépens des protéines musculaires, constituant une véritable dénutrition azotée, ce qui va à l'encontre des buts visés. D'ailleurs les effets favorables obtenus souvent ne se maintiennent pas malgré la poursuite du traitement.

L'opothérapie hypophysaire, soit qu'elle favorise la fixation des graisses et de l'eau, soit qu'elle soit simplement inefficace, est à déconseiller, hormis les quelques cas d'insuffisance génitale où on pourra avoir recours aux hormones gonadotropes.

L'opothérapie génitale aura pour tâche soit de remédier à une insuffisance testiculaire ou ovarienne, de façon à corriger l'orientation gynoïde ou androïde de l'obésité, soit au contraire de freiner une hyperfolliculinie ou un hyperpituitarisme.

Cette médication adjuvante trouvera donc souvent ses indications. Mais son application se heurte dans la pratique à la complexité des tests d'exploration des fonctions endocrines, et c'est trop souvent par tâtonnements que l'on devra trouver la meilleure formule.

IMPORTANCE DES FACTEURS NERVEUX ET PSYCHIQUES DANS LA PATHOGENIE DE L'OBESITE

Ainsi, si la thérapeutique de l'obésité échoue quelquefois, si elle se montre souvent d'une efficacité insuffisante, c'est que les cas sont exceptionnels où les seuls facteurs exogènes, où les seuls facteurs endocriniens, sont à l'origine de la surcharge des réserves graisseuses; une action qui ne porte pas sur tous les facteurs pathogéniques ne peut pas amener une correction parfaite de la maladie.

On néglige trop la participation du système neuro-végétatif dans les processus nutritionnels. Certes, on considère volontiers le terrain neuro-endocrinien de l'obèse, mais en attribuant une valeur extrêmement inégale à chacun des deux termes du couple fonctionnel ,aux dépens du facteur nerveux, peut-être parce qu'il est de connaissance moins ancienne, ou d'étude plus difficile. Une réaction se manifeste depuis quelques années contre cette façon de voir ,et à mesure que les connaissances se précisent, les centres neuro-végétatifs diencéphaliques se révèlent peu à peu comme les véritables souverains de toute notre économie somatique et affective.

Nous croyons utile de tracer succintement le bilan de nos connaissances actuelles de ces centres. Nous verrons que ces notions permettent d'expliquer bien des cas d'obésité et laissent prévoir qu'une thérapeutique s'adressant aux facteurs neuro-affectifs soit susceptible de corriger des troubles autrement irréductibles.

Depuis les premiers travaux de KARPLUS et KREIDL, la science de l'hypothalamus a, avec ASHNER et CAMUS, avec ROUSSY, MOSINGER et tant d'autres, fait d'énormes progrès. On connaît depuis longtemps l'action régulatrice de cette petite région de la base sur la vaso-motricité, la thermogénèse, le sommeil, le complexe humoral et ,ce qui nous intéresse ici, *sur les divers métabolismes*. Ce sont là les centres réactionnels de tous les processus de choc, et en particulier, comme l'ont montré les expériences de CANNON, de BARD, confirmées par RANSON, les centres de l'expression émotionnelle. De certaines constatations permises par la neuro-chirurgie, de l'étude du mode d'action des électro-chocs, on pouvait également conclure à leur participation à une véritable régulation *thymique et psychique*. Peu à peu devaient s'édifier la pathologie

corrélative (MOSINGER) et la doctrine psycho-somatique, qui n'en est qu'une modalité.

Il s'agit en effet de situer l'hypothalamus dans ses relations avec la corticalité d'une part, avec l'hypophyse et tout le système endocrine d'autre part.

Il existe des centres neuro-végétatifs corticaux, au voisinage immédiat des zones psycho-motrices, et l'excitation de zones motrices peut déclencher des « réflexes végétatifs d'accompagnement » (TINEL). Corticalité et diencéphale sont donc étroitement liés pour réaliser « l'unité somato-psychique ». Comme le disent ROUSSY et MOSINGER, « l'hypotalamus est le centre de transmission dans les corrélations psycho-somatiques ». On connaît également les étroites relations qui unissent hypothalamus et hypophyse : faisceau hypothalamo-hypophysaire, effecteur et sensitif; sécrétion neuronale, ou neuricrinie; neurocrinie; hydrencéphalocrinie. Ainsi, le système neuro-végétatif, soit directement, soit par l'intermédiaire de l'hypophyse, tient sous sa dépendance toutes les sécrétions hormonales. Les faits ne sont pas rares en clinique de syndromes endocriniens plus ou moins complexes s'expliquant par une atteinte mésocéphalique (LAIGNEL-LAVASTINE). L'action souvent favorable de l'encéphalographie gazeuse dans de tels cas en atteste encore l'origine centrale (GILBERT-DREYFUS).

Mais les relations neuro-hormonales ne sont pas à sens unique, et il existe une régulation hormonale de ce système neuro-végétatif. Le diencéphale est en effet extrêmement sensible au complexe humoral. De même « il présente une sensibilité considérable vis-à-vis de tous les facteurs toxiques et infectieux » (MOSINGER).

Il est actuellement avéré que le système nerveux végétatif possède un double moyen d'action sur le métabolisme lipidique, d'une part par l'intermédiaire des endocrines, d'autre part directement par sa trophicité sur les tissus et son contrôle de l'adipolyse locale. CLÉMENT, par l'énervation, a pu diminuer la vitesse de mobilisation des graisses au niveau du tissu cellulaire sous-cutané. On connaissait déjà les obésités localisées par lésion des nerfs périphériques. Il est avéré qu'existe au niveau du diencéphale un centre de la régulation du poids et du métabolisme des graisses.

Envisageons d'abord les faits qui sont en accord avec une telle conception, puis nous verrons l'application qu'on en peut faire aux obésités de pathogénie plus ou moins obscure.

Les arguments expérimentaux de CAMUS et ROUSSY, qui déclenchent infailliblement une obésité par lésion du tuber cinéreum, ne laissent pas de place à la controverse.

Certains faits d'obésité par lésions organiques du S. N. C., infectieuses, tumorales ou traumatiques, ne sont pas moins élo-

quents. On peut en rapprocher les cas d'obésité chez l'enfant liés à une hydrocéphalie.

Barraquer et ses collaborateurs ont pu, d'après leurs constatations anatomo-pathologiques, isoler une forme de la lipodystrophie progressive liée à une dégénérescence de l'hypothalamus.

Dans certains cas « d'obésité cérébrale », les symptomes associés, narcolepsie, hypertension, troubles des métabolismes de l'eau, des glucides, des protides, en dehors de toute tumeur hypophysaire, attestent l'origine diencéphalique.

Arguments thérapeutiques : le cas de J. Delay, d'un syndrome adiposo-génital avec troubles psychiques, dans lequel l'électrochoc et l'encéphalographie gazeuse firent maigrir la malade, est d'une portée théorique considérable. On peut en rapprocher l'obsrvation de de Gennes d'une obésité post-ménopausique dans laquelle une encéphalographie gazeuse amena une perte de poids de 60 kilos, et aussi l'observation de Puech relatant la guérison d'un syndrome adiposo-génital d'origine non tumorale par encéphalographie par voie lombaire (*Revue neurologique*, mars 1934). Plus fréquents sont les cas d'obésité rebelles à toute thérapeutique, et guéris, en l'absence de toute tumeur, par la radiothérapie sur la région hypothalamique (May et Layani; Netter).

Ainsi la participation du S. N. C. et plus particulièrement de la région diencéphalique apparaît avec évidence dans la pathogénie de certaines obésités, dites nerveuses. Mais ce n'est pas tout. De nombreux auteurs insistent par ailleurs sur le terrain psychique des obèses. Ce que nous savons des étroites corrélations diencéphalo-corticales, ce que nous savons de la participation des centres mésocéphaliques à la fois à la vie affective et aux fonctions métaboliques, jette une certaine clarté sur ce nouvel aspect du problème.

Les obésités associées ou secondaires à des troubles névropathiques caractérisés sont de constatation relativement fréquente. Les publications de Féré en 1892 (Pathologie des émotions), de Leven en 1900, ont bien mis en lumière l'importance des facteurs affectifs dans l'obésité. Lesses et Myerson insistent sur la fréquence des troubles névrotiques chez les obèses. Richardson, Shorvon, Bruch, Bronstein, Gastineau, et bien d'autres mettent également au premier plan le terrain mental, l'obésité pour eux n'est souvent que l'expression physique d'une névrose, c'est une « névrose organique ». Pour eux, comme pour Conn et Freed, ces obésités d'origine psychique sont des obésités par suralimentation. Hochman en 1938 avait établi dans six cas le rapport entre le choc affectif et la boulimie. Schopbach et Matthews ont eux aussi remarqué, en 1945, cet effet de la tension émotionnelle sur l'appétit, de même que Freed en 1947.

Le processus qui, chez des sujets anxieux, déprimés, émotifs,

entraîne la phagomanie, serait simplement une association mentale dans certains cas, le malade augmentant sciemment sa ration dans un but thérapeutique, puis prenant l'habitude de trop manger. Mais d'autres fois, une perturbation hypothalamique d'origine émotionnelle peut fort bien retentir directement sur le contrôle de l'appétit. Expérimentalement, chez des rats, des lésions hypothalamiques adéquates déterminent de la boulinie et de la voracité. Chez de tels rats, le Q. R. est au-dessus de l'unité avec une alimentation hydrocarbonnée, ce qui indique la transformation des glucides en graisse. Même si on rationne leur nourriture, ces rats continuent à engraisser, quoique plus lentement.

Ces théories qui ramènent l'obésité psychique à une obésité de polyphagie sont peut-être valables dans certains cas, mais non dans tous, et il y a des obésités d'origine psychique sans suralimentation.

C'est surtout pendant la guerre, période de restrictions alimentaires, que ces observations se sont multipliées, dans lesquelles une émotion a été le facteur déterminant d'une obésité de constitution rapide, à type d'obésité spongieuse. Nous nous permettons d'insister un peu sur ce type clinique de l'obésité spongieuse, parce qu'il est d'individualisation relativement récente, parce qu'il se révèle d'une extrême fréquence (30 % d'après GILBERT-DREYFUS), et qu'il paraît bénéficier amplement des thérapeutiques nouvelles.

On note bien souvent à son origine soit un facteur émotionnel, soit un déséquilibre alimentaire qualitatif aux dépens des protides, mais où en tout cas l'excès calorique est nul, puisque, multiplié pendant la guerre, ce syndrome a pu mériter les noms « d'obésité de disette » (M. SENDRAIL), ou « d'obésité paradoxale » (DE GENNES).

Ce sont les femmes jeunes qui sont électivement atteintes.

L'obésité est de développement rapide, diffuse, à prédominance tronculaire et rhizomélique, mobile et variable d'un jour à l'autre, exagérée par l'orthostatisme, le surmenage physique, la période prémenstruelle. Elle s'accompagne d'anomalies du cycle ovarien, diverses, mais où prédomine l'hyperfolliculinie, et de troubles de la circulation périphérique.

Les examens biologiques montrent : un M. B. voisin de la normale; un Q. R. élevé, traduisant l'insuffisance de la lipodiérèse; la perturbation du métabolisme hydro-chloruré, que déjà faisait pressentir la clinique.

Une telle obésité une fois constituée n'a aucune tendance à la régression spontanée, ne s'améliore aucunement par le régime restrictif.

De multiples hypothèses pathogéniques ont été proposées. Pour nous ,la rétention hydro-chlorurée ne constitue pas le fait primor-

dial ni primitif; elle est tout au plus concomitante, le métabolisme de l'eau étant troublé au même titre que le métabolisme des lipides, et peut être aussi secondaire, liée soit à une hydrophilie acquise par les graisses, dont le coefficient d'hydratation peut varier de 8 à 80 %, soit à une gène de la circulation de retour (laquelle d'ailleurs ne saurait intervenir que dans les processus anciens). La folliculine, par son pouvoir hydratant, joue peut-être un rôle, mais secondaire. Il faut remarquer d'ailleurs que tous les degrés de rétention acqueuse se voient dans les obésités (VAGUE; CACHERA), et l'obésité spongieuse ne constitue à ce point de vue qu'un cas extrême.

Il est probable que la perturbation porte directement sur les centres métaboliques du diencéphale, l'hypophyse participant aux troubles dans la mesure où elle est étroitement liée à ces centres. Revenons sur les circonstances d'apparition du syndrome. Deux facteurs ont été bien mis en lumière : le déséquilibre alimentaire, les perturbations affectives.

Il y a carence protidique. On connaît la sensibilité du diencéphale et de l'hypophyse aux actions nutritives. PENDE, en 1935, a montré que le tonus sympathique s'élève sous l'influence de l'alimentation carnée, les graisses et les glucides étant parasympathicotoniques. MELLENBY a insisté sur les répercussions neuro-végétatives d'une alimentation défectueuse.

Il y a perturbations affectives. L'émotion choc est capable d'entraîner normalement une hypersympathicotonie, des phénomènes vaso-moteurs, sécrétoires, viscéraux, humoraux. De même la simple tension émotionnelle, voire des complexes affectifs subconscients, sont susceptible d'entraîner des perturbations neuro-végétatives. Pourquoi ces mêmes états émotifs seraient-ils incapables de retentir de façon durable sur les divers métabolismes ? Les exemples ne manquent pas dans tous les domaines de troubles fonctionnels conduisant à des troubles organiques.

Associant ces deux facteurs, nutritionnels et affectifs, il est permis d'envisager le rôle de l'émotion sur un diencéphale peut-être fragilisé par un déséquilibre alimentaire, ou le rôle d'un déséquilibre alimentaire sur un diencéphale constitutionnellement apte aux réactions neuro-végétatives, c'est-à-dire sur un terrain émotif.

Cette participation des centres nerveux paraît constante, à quelque degré, dans toutes les formes d'obésité, qu'elles soient exogènes ou endogènes. Nous ne voulons pas revenir sur les obésités endocriniennes. Nous avons vu la collaboration constante des deux processus, nerveux et humoral, nous avons vu l'existence de syndromes endocriniens d'origine nerveuse. Une perturbation glandulaire primitive semble demander pour conduire à l'obésité, un terrain neuro-végétatif favorable dans la plupart des cas.

De même l'obésité exogène ne se développera (à moins de déséquilibre calorique vraiment excessif) que lorsque le centre diencéphalique de la régulation pondérale sera insuffisant dans sa fonction.

Dans les obésités infectieuses, il est classique d'envisager une atteinte endocrinienne. Elle est possible. Mais il est tout aussi logique et simple d'envisager une atteinte directe infundibulo-tuberienne par les toxines microbiennes, dont certaines d'ailleurs ont une affinité neurotrope.

Il existe pareillement des toxiques à affinité neurotrope. Il est possible par exemple que l'alcool agisse directement sur les centres régulateurs des métabolismes. Le facteur calorique, invoqué dans le cas particulier, est forcément réduit. Le même processus expliquerait l'action de l'arsenic, du tabac, etc...

Certains auteurs attribuent un rôle dans l'obésité aux déchets organiques produits par le surmenage intellectuel ou physique, ou aux toxines d'origine digestive (HECKEL; LEVEN; LERAY). Toutes ces auto-intoxications pourraient se manifester par l'intermédiaire d'une atteinte des centres régulateurs.

Ainsi un trouble diencéphalique, fonctionnel ou lésionnel, génétique, congénital, ou acquis, semble participer à peu près constamment à la genèse de toute obésité. Nous verrons que les amphétamines, portant leur action sur les centres nerveux supérieurs, sont capables, dans une certaine mesure, de répondre aux facteurs pathogéniques neuro-végétatifs et névropathiques de cette maladie.

LES AMPHÉTAMINES

ACTION PHARMACODYNAMIQUE

L'amphétamine est une amine sympathomimétique proche parente de l'éphédrine. Appelée chimiquement β phénylisopropylamine, ou β amino-propylbenzène, ou encore phényl-1 amino-2 propane, elle ne se différencie de l'éphédrine que par suppression d'un atome d'oxygène et d'un groupement méthyl. Possédant un carbonne assymétrique, elle se présente comme l'éphédrine sous trois variétés optiques : racémique, dextrogyre, lévogyre. La scission optique de la mollécule s'accompagne d'une dissociation des propriétés pharmacodymamiques. Seuls nous intéresseront ici les produits racémique et dextrogyre. Le premier, connu sous le nom de benzédrine, est utilisé sous forme de sulfate (Ortédrine, Phénédrine), le second sous forme de tartrate (Maxiton).

La méthylamphétamine, ou désoxyphédrine, ou phényl-1 méthyl-amino-2 propane, ne diffère de l'éphédrine que par suppression d'un atome d'oxygène. C'est la pervitine des allemands, la desoxyne des américains. Elle a des propriétés très voisines de celles de l'amphétamine, mais a été encore très peu utilisée en France.

Ephédrine : $C^6 H^5 — CHOH — CH (NH — CH^3) — CH^3$

Amphétamine : $C^6 H^5 — CH^2 — CH (NH^2) — CH^3$

Methylamphétamine : $C^6 H^5 — CH — CH^2 (NH — CH^3) — CH^3$

Ce sont Berger et Dale en 1910 qui, dans une étude sur les amines sympathomimétiques, mentionnent pour la première fois la benzédrine. Ce n'est que beaucoup plus tard qu'une étude systématique de cette substance devait être entreprise, par Alles, qui en mit au point la synthèse en 1927, par Piness, Miller et Alles en 1930, par Hartung et Munch en 1931, par Alles et Prinzmetal en 1933, par Tainter à la même époque. Depuis lors, les observations expérimentales et cliniques se sont multipliées dans de nombreux pays.

Les effets physiologiques que nous allons décrire sont communs à la benzédrine et à ses constituants optiques. Nous préciserons à la fin les différences d'action inhérentes à chacune des variétés.

L'absorption du produit, administré per os, est rapide. Le

temps au bout duquel se manifestent les effets est naturellement variable suivant la dose, suivant l'effet considéré, et suivant le sujet. Ce temps de latence est dans l'ensemble compris entre 15 minutes et 3 heures.

La durée de ces effets, pour une prise unique, varie de 3 heures à 12 heures.

Par voie sous-cutanée, le maximum d'effets se situe de 11 minutes à 85 minutes après la piqûre.

L'élimination est relativement lente. Elle paraît se faire en nature par les urines, à raison de 50 % en 48 heures.

L'action pharmacodynamique de l'amphétamine peut être rangée sous deux chefs, effets périphériques et effets centraux, en sachant bien ce qu'une telle classification a d'artificiel.

EFFETS PÉRIPHÉRIQUES

1. *Sur la tension artérielle.* Les premières études sur l'animal montrèrent l'action pressive de l'amphétamine. Depuis lors, de nombreux travaux ont été consacrés à la question. Si l'action pressive se montre dans l'ensemble dominante, il s'en faut qu'elle soit constante, et les résultats ne sont pas toujours concordants. L'examen de quelques observations montre bien cette variabilité des effets tensionnels.

PEOPLES et GUTTMANN ont remarqué que les sujets ayant une T. A. basse et instable réagissaient davantage que ceux à T. A. plus élevée et plus stable. Ils insistent sur l'influence des facteurs personnels.

Ils ont étudié 25 sujets, leur donnant des doses de 10 à 80 mgr. de benzédrine, 2 sujets ne montrèrent aucune variation tensionnelle, 1 seul réagit avec 20 mgr., 22 réagirent seulement avec 30 mgr. L'élévation tensionnelle, de l'ordre de 10 à 40 mm. de mercure, fut surtout marquée pour la maxima.

ALLES obtient généralement, avec 10 mgr., chez un sujet au repos, un effet pressif notable. Mais chez certains sujets, des doses plus élevées n'ont aucun effet hypertenseur.

MYERSON, LOMAN, DAMESHEK, ont étudié l'effet pressif de la benzédrine chez des malades mentaux. Ils l'ont administrée à 18 sujets par voie sous-cutanée, à des doses variant de 9 à 50 mgr. Dans tous les cas sauf un il y a eu élévation de la maxima, de 10 à 64 mm. de Hg. Les élévations de la minima ont été beaucoup moindres. En ingestion, les résultats sont semblables, mais le maximum d'effet est atteint beaucoup plus lentement.

DAVIDOFF et REIFENSTEIN, chez des sujets soit normaux, soit malades mentaux, obtiennent aussi le plus souvent une élévation tensionnelle surtout systolique. Mais ils font remarquer que dans certains cas le contraire peut se produire, et la pression artérielle s'abaisser.

Davis et Stewart rapportent leurs observations en ce qui concerne la T. A. chez 74 malades parkinsoniens post-encéphalitiques traités par la benzédrine. Elles sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau I

T. A. au-dessus de 130 mm. de Hg 16 cas	
T. A. diminuée.	10
T. A. augmentée.	3
T. A. inchangée.	3

T. A. au-dessous de 130 mm. de Hg 58 cas	
T. A. diminuée.	11
T. A. augmentée.	41
T. A. inchangée.	4
T. A. variable.	2

Les doses étaient de 40 mgr. chez les sujets âgés ou ayant une tension systolique supérieure à 130 mm. de mercure, et de 60 mgr. chez les autres. D'après ces auteurs, il semble que la T. A. diminuerait plutôt lorsqu'elle est initialement élevée.

Caveness a étudié l'action de la benzédrine chez 23 sujets de plus de 50 ans. Elle leur fut administrée pendant 14 semaines, à doses progressives, atteignant 30 mgr. pendant les 6 dernières semaines. La maxima s'éleva de plus de 10 mm. seulement chez 6 sujets (la hausse atteignant 50 mm. chez l'un d'eux). Elle baissa de plus de 10 mm. chez 4 sujets.

Les auteurs qui ont appliqué la benzédrine au traitement de l'obésité n'ont remarqué qu'une élévation tensionnelle très inconstante, et en tout cas, modérée. Albrecht, dans 30 % des cas, a noté une augmentation moyenne de 8 mm. sur la maxima, mais dans 25 % des cas, une baisse tensionnelle a accompagné l'amaigrissement. Neuveglise, avec l'amphétamine dextrogyre, ne note d'hypertension artérielle dans aucun cas, mais au contraire une baisse parallèle à la chute de poids, chez les obèses hypertendus. De même May et Netter ont vu des baisses de 10 à 30 mm. chez leurs obèses. Rosenberg, Pelner, et bien d'autres ont aussi remarqué cette baisse tensionnelle proportionnelle à la baisse pondérale.

Ainsi, l'amphétamine est, en règle générale, hypertensive. Mais

c'est une règle qui souffre de nombreuses exceptions, et, pas plus que les autres médicaments neurotoniques, celui-ci n'a d'effets rigoureusement constants. Entre en jeu pour une grande part l'état de l'organisme récepteur.

C'est ici l'occasion de signaler que toute la série de ces amines hypertensives, expérimentalement, provoque le phénomène de la tachyphylaxie, comme l'a montré HAUSCHILD en 1938 pour l'éphédrine et pour la pervitine. L'organisme ne répond pas de manière constante à l'action répétée de l'amphétamine, et par injections successives, son action hypertensive peut être diminuée, ou même inversée. ULRICH et BRUCH ont observé que lors d'un traitement prolongé par la benzédrine peut se développer une tolérance à l'effet pressif.

2. *Effets sur la tension veineuse.* Le sympathique, capillaro-constricteur, diminue la T. V. en augmentant la perte de charge entre artères et veines. Pour BOCK, la benzédrine détermine d'abord une baisse de la T. V., suivie d'une élévation secondaire. Chez leurs obèses traités par le composé dextrogyre, MAY et NETTER constatent une baisse de la T. V. précédant toute baisse de poids (La T. V. des obèses est généralement élevée au-dessus de 18 cm. d'eau).

3. *Effets sur la circulation périphérique.* Tous les auteurs s'accordent pour reconnaître à l'amphétamine une action vaso-constrictive périphérique. Rappelons qu'à ses débuts, la benzédrine fut employée par SCARANO, par BERTOLET, comme vaso-constricteur et décongestionnant local au niveau de la muqueuse nasale.

4. *Sur la râte,* l'amphétamine agit comme l'adrénaline, en provoquant sa contraction.

5. *Effets sur les reins.* Si l'amphétamine provoque une vaso-constriction périphérique, elle provoque au niveau du rein de la vaso-dilatation. ROSENTHAL et SOLOMON, sans en donner confirmation, lui ont supposé une action diurétique. DAVIDOFF et REIFENSTEIN ont observé, suivant les cas, de la polyurie ou de l'oligurie. WAUD, à des doses énormes, détermine une polyurie immédiate suivie d'oligurie. Avec SOLLMANN, il faut probablement conclure que l'amphétamine, comme les autres sympathomimétiques, a sur le débit urinaire des effets variables.

6. *Effets sur le cœur.* Pour la plupart des observateurs, il y a tachycardie, allant de pair avec l'hypertension (PEOPLES et GUTTMANN). Pour d'autres, le pouls est tantôt accéléré, tantôt ralenti, et ces variations ne sont pas forcément dans le même sens que celles de la T. A. (DAVIDOFF et REIFENSTEIN). D'autres enfin notent le plus souvent de la bradycardie (LEVENT et SPRENGER). Dans les deux tiers des cas, soit par injection, soit par ingestion, MYERSON et ses collaborateurs ont vu la benzédrine provoquer de

la bradycardie, le ralentissement pouvant aller de 4 à 25 pulsations par minute. Sur 18 malades, ils ont vu :

Pouls ralenti dans 12 cas.
Pouls inchangé dans 4 cas.
Pouls accéléré dans 2 cas seulement.

Mais MYERSON fait remarquer que si, d'une façon générale, la benzédrine ralentit le cœur, elle l'accélère si elle est associée à l'atropine. Ainsi sans doute influe ici aussi l'état de neurotonie du sujet.

L'électrocardiogramme ne semble pas être altéré. Il ne le fut pas chez les sujets âgés qu'étudia CAVENESS, il ne le fut pas dans le cas d'intoxication aiguë rapporté par APFELBERG, ni chez le sujet de WAUD qui, à 8 reprises, reçut des doses de l'ordre de 500 mgr. Dans tous les cas, il ne manifeste que les troubles du rythme lorsqu'ils sont présents.

7. *Effets sur le liquide céphalo-rachidien.* Il y a élévation de pression du L. C. R. de l'ordre de 25 à 40 mm. d'eau, parfois davantage. Le maximum de l'hypertension rachidienne semble correspondre au maximum de l'hypertension artérielle. Cette action de la benzédrine sur le L. C. R. semble indiquer une modification circulatoire cérébrale dans le sens de l'hyperhémie.

8. *Effets broncho-pulmonaires.* HARTUNG et MUNCH, ALLES et PRINZMETAL, montrèrent que la benzédrine avait une action broncho-dilatatrice chez le chien. BINET et BURSTEIN, enregistrant le tonus pulmonaire du chien endormi, ont conclu que, par voie intraveineuse, elle est sans action sur les muscles broncho-dilatateurs. En aérosol, elle a une faible action protectrice vis-à-vis des substances broncho-constrictrices (acétylcholine, histamine).

G. GUILLOT-URBAIN et M^lle^ BEAUVALET expérimentèrent sur le cobaye. Quelle que fut la technique utilisée, en aucun cas la benzédrine ne se révéla comme broncho-dilatatrice ni comme broncho-spasmolytique.

Chez l'homme, en administrant la benzédrine en aérosol a très faible dose, de façon à avoir une action purement locale sur le tractus respiratoire, DAUTREBANDE obtint les résultats suivants : ralentissement du rythme, qui peut atteindre 4 ou 3 mouvements par minute; augmentation du volume de chaque inspiration; diminution du débit pumonaire horaire; augmentation du volume respiratoire utile, c'est-à-dire de la surface d'hématose, à tel point qu'il y a diminution de la tension de CO^2 dans l'air alvéolaire et augmentation du CO^2 dans l'air expiré. Si la benzédrine est administrée à dose suffisante pour agir sur les centres nerveux, il y a au contraire accélération du rythme respiratoire. Mais en pratique, et aux doses thérapeutiques habituelles, les auteurs ne notent aucune modification respiratoire.

9. *Effets sur le tube digestif.* L'amphétamine est généralement

considérée comme un antispasmodique gastro-intestinal, entraînant un ralentissement de la digestion. Ce sont là les opinions de SLEETH et VAN LIERE, de SANGSTER et GROSSMAN, de SMITH et CHAMBERLIN, de MYERSON et RITVO.

Ces derniers ont observé radiologiquement que, en cas de spasme colique, l'absorption per os de benzédrine amène un relâchement du spasme, la lumière du colon étant plus large et plus régulière, le lavement baryté pouvant être donné plus facilement, et gardé plus longtemps. Les résultats sont comparables au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle. La benzédrine diminue ou abolit les manifestations spastiques de tout le tractus gastro-intestinal en quelques minutes: le sphincter pylorique est relâché; le tonus gastrique est diminué s'il était exagéré, mais s'il était normal, il est peu modifié; l'activité péristaltique est diminuée, inchangée, quelquefois accrue; dans tous les cas, l'estomac s'évacue plus rapidement que normalement; au niveau du grêle, la lumière est plus large, les ondes de contraction sont moins profondes.

De leurs expériences effectuées également sous examen radiologique, ROSENBERG et ARENS tirent des conclusions exactement opposées. Au niveau du gros intestin, les images radiologiques après benzédrine traduisent des effets pharmacodynamiques variables et peu accentués. Cliniquement d'ailleurs, le traitement du spasme colique par la benzédrine ne leur a apporté que des résultats inconstants : 3 améliorations sur 18 malades, et 3 aggravations.

Les mêmes auteurs ont étudié l'action de la benzédrine sur la motilité gastro-intestinale du chien. Elle provoque un spasme du pylore, 15 minutes après son injection. Les contractions de l'estomac sont incapables de forcer le barrage pylorique, de sorte que dans la plupart des cas la vitesse d'évacuation est ralentie, bien que, dans quelques cas, elle ait été accélérée. Le spasme pylorique s'accompagne d'un spasme de tout l'intestin grêle, bien visible radiologiquement lorsque la benzédrine est injectée 30 à 60 minutes après le repas baryté. Ces études faites chez le chien ont été confirmées chez l'homme dans deux cas : spasme pylorique et grêle, avec arrêt du transit gastro-intestinal.

Ces désaccords entre expérimentateurs rentrent dans le cadre de tous les effets antithétiques produits par la benzédrine au niveau des autres appareils. DIETRICH, d'études expérimentales sur des organes isolés d'animaux, conclut qu'en ce qui concerne les structures viscérales, l'amphétamine n'est ni un véritable sympathicotonique, ni un stimulant musculaire typique. TAINTER appelle l'amphétamine un pseudo-sympathicotonique.

Quoiqu'il en soit, il paraît certain que le transit digestif a plutôt tendance à être ralenti. Etudiant la vitesse de ce transit chez des rats, au moyen de nourriture marquée au carmin, TAINTER a

montré que des doses fortes du médicament, supérieures à 5 mgr. par kilo, allongeaient sensiblement la durée de la digestion, proportionnellement à la dose, et avec 100 mgr., il a obtenu un état occlusif pendant environ 14 heures. En injection sous-cutanée, le produit est actif à beaucoup plus faible dose, et 0,5 mgr. prolongent déjà le temps de passage.

Au point de vue sécrétion, la benzédrine accroît l'acidité et paraît être peptogène, mais elle diminue la quantité du suc gastrique (MYERSON, RINKEL et DAMESHEK).

10. *Sur la vésicule biliaire*, la benzédrine exerce également une action antispasmodique et hypotonisante, empêchant la chasse biliaire après un repas gras.

11. *Effets sur l'appétit.* Il est diminué de façon notable. Beaucoup d'auteurs mettent cette action sur le compte des perturbations digestives et du ralentissement du transit. Quelques-uns, à la suite de STORZ et KIRK, invoquent en outre l'action empêchante de la benzédrine sur l'hypoglycémie pré-prandiale (ROSENTHAL et SOLOMON).

En réalité, et comme l'ont démontré SANGSTER et GROSSMAN, l'effet dépresseur de l'appétit rentre dans le cadre des effets centraux. Ces auteurs ont étudié l'effet d'une injection sous-cutanée de 1/2 à 2 mgr. de d. amphétamine chez le chien normal, à la fois sur les contractions gastriques et sur la quantité de nourriture ingérée. S'il est exact que l'amphétamine modère parfois la contractilité gastrique, il n'y a pas de corrélation étroite entre ce fait et la suppression de l'appétit : celle-ci peut se produire alors que les contractions stomacales demeurent vives.

Dans d'autres expériences, ils injectent 5 à 10 mgr. du dérivé dextrogyre à des chiens dont l'estomac a été isolé par vagotomie. Sur cet estomac énervé, l'amphétamine n'a aucune action hypotonisante, mais la faim est quand même supprimée. Il s'agit donc d'une action centrale directe. HARRIS, IVY et SEARLE, de leurs études ,tirent les mêmes conclusions. Mais ayant remarqué que, chez les sujets présentant de la boulimie consécutive à la lobotomie frontale, l'amphétamine entraîne une anorexie moins accusée que chez les sujets normaux, ils concluent que l'action du médicament porte non seulement sur le diencéphale, mais aussi sur le lobe frontal.

Ici encore, il n'y a rien d'obligatoire. PRINZMETAL et ALLES ont remarqué un accroissement de l'appétit chez certains sujets. Ceci se verrait dans 2 % des cas d'après ALBRECHT, alors que dans 10 % des cas ,l'appétit resterait inchangé. NATHANSON note : appétit diminué : 50 %, appétit augmenté : 9 %. GWYN, lui, n'obtient une diminution nette de l'appétit que dans 39 % des cas.

12. *Action sur le métabolisme basal.* Les constatations des

auteurs sont extrêmement disparates. Plusieurs affirment que le M. B. s'élève après un traitement prolongé (KALB). LAGEN, SOLEY et LEAKE l'ont trouvé élevé, mais dans des cas trop peu nombreux pour en tirer des conclusions précises.

MOLITCH et POLIAKOFF ont trouvé que de fortes doses (40 mgr.), chez de jeunes garçons, tendaient à accroître le M. B.

BEYER expérimenta sur 8 sujets, avec des doses de 30 mgr. de benzédrine. La consommation d'oxygène croissait rapidement, jusqu'à un maximum situé 1 h. 30 après l'ingestion du produit. La moyenne de l'accroissement de la consommation d'oxygène à ce point culminant fut de 13 %. Le plus fort accroissement obtenu fut de 30,5 %. La courbe du M. B. redescendait ensuite lentement, et était encore au-dessus de la normale au bout de 7 à 8 heures. Le lendemain matin, le M. B. était normal, ou légèrement diminué.

TAINTER étudia l'influence de la benzédrine sur la consommation d'oxygène chez le rat. Dans une première série d'expériences, il calcula le métabolisme total pendant une durée de 7 heures. La combustion d'oxygène fut nettement augmentée, le métabolisme, pour des doses de 8 à 10 mgr. par kilo, n'étant pas encore revenu à la normale au bout de 7 heures. Cette combustion atteignait son maximum à la deuxième heure après l'injection. Les résultats sont résumés dans le tableau II. Ils sont conformes à ceux trouvés par d'autres auteurs, tels que VAN WINKLE; DELAUNOIS et MARRI; KLEITMAN; DILL et ses collaborateurs.

TABLEAU II

Doses de B en mgr par Kg	Métabolisme moyen pendant la 2ème heure		Métabolisme total moyen pendant 7 heures	
	En millilitre d'02 pour 100 cm 2	En % par rapport au contrôle	En millilitre d'02 pour 100 cm 2	En % par rapport au contrôle
1	101,4	+ 20	609	+ 6,4
2	113,6	34,4	653,4	14,2
4	138	63,3	759,7	32,7
6	114,4	35,4	716,6	25,2
8	129,7	53,5	811,3	41,8
10	122,6	45,1	815,7	42,5
Contrôle	84,5		572,3	

Dans une autre série d'expériences, TAINTER calcula la consommation totale d'oxygène des 24 heures, et ceci pendant des semaines. La benzédrine fut mélangée à la nourriture des rats à raison de 0,01 à 1,2 mgr. par gramme, donnant des doses quotidiennes de 0,63 à 99,6 mgr. par kilo. Les rats vécurent en chambre métabolique pendant 90 jours. Or, il n'y eut pas augmentation du métabolisme total des 24 heures, sauf si les doses étaient colossales, 50 mgr. par kilo et davantage. Il semble donc que, s'il y a accroissement du métabolisme pendant quelques heures après la prise du médicament, il soit compensé par une diminution secondaire. SEARLE et BROWN arrivent aux mêmes conclusions. Ces faits expérimentaux peuvent expliquer dans une certaine mesure les divergences des constatations cliniques.

Nombreux sont en effet ceux qui n'ont pas noté de variations du M. B. au cours de leurs traitements (ROSENTHAL et SOLOMON; NATHANSON; MAY et NETTER, etc...). Les variations notées par MYERSON et LOMAN sont insignifiantes.

L'opinion éclectique de DAVIDOFF et REIFENSTEIN, selon laquelle le M. B. pourrait être influencé suivant les cas en plus ou en moins (la première éventualité étant la plus fréquente), mais toujours dans des limites très faibles, semble rendre compte de ce qui se passe en réalité.

De même, la température pourrait être légèrement augmentée ou diminuée.

13. *Action sur le sang. — Composition chimique.* CAIZZONI; KIRK et STORZ ont vu une hyperglycémie transitoire, contemporaine de l'hypertension. Les autres auteurs ne l'ont pas retrouvée. Le cholestérol n'est pas influencé, l'azotémie pratiquement pas non plus. CAVENESS, chez des sujets âgés a noté un maximum d'élévation du taux de l'urée de 65 mgr. par litre.

Eléments figurés. La richesse du sang en cellules peut parfois être modifiée, dans le sens d'une polyglobulie rouge et blanche. MYERSON, LOMAN et DAMESHEK, après ingestion de 40 mgr. de benzédrine, comptèrent dans 11 cas sur 14, une augmentation de 1 à 3 millions d'hématies, et dans 4 cas, une leucocytose doublée à quadruplée, sans prédominance nette d'une variété quelconque. Chez deux sujets chez lesquels la benzédrine fut donnée en injection à fortes doses pendant 4 jours, le taux des globules rouges s'éleva à 9,3 et à 10,9 millions par millimètre cube.

Il semble que ce soit là simplement la conséquence de facteurs mécaniques, de la splénocontraction. On ne note en aucun cas de formes immaturées. D'ailleurs ces variations sont inconstantes et n'ont pas été retrouvées par tous les auteurs.

14. *Effets oculaires.* En instillation, la benzédrine donne de la mydriase et diminue la réaction de la pupille à la lumière. Comme l'atropine, elle tend à paralyser le muscle ciliaire et gêne l'acco-

modation. Ces actions oculaires peuvent se retrouver lorsque la benzédrine est administrée par voie générale.

ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL

L'amphétamine exerce une action stimulante sur les centres nerveux. Tous les auteurs s'accordent pour reconnaître que cette action centrale prédomine sur les effets périphériques, et s'exerce à doses moindres. C'est une action multiple, psychique, intellectuelle et affective, psychomotrice et physique, neuro-végétative enfin.

On signale une diminution de la fatigue intellectuelle, une capacité de travail cérébral et une énergie augmentés. Les idées sont rendues plus claires, plus précises, leur association plus facile. L'attention, la faculté de concentration sont accrues. Les tests d'exploration des fonctions intellectuelles, lorsqu'ils ont été pratiqués, se sont montrés améliorés dans la proportion de 8 % en moyenne. La mémoire serait plutôt diminuée.

La tonalité affective est orientée en général vers une cénesthésie agréable, une sensation de bien-être, vers la gaîté et l'euphorie. Le sujet éprouve une plus grande confiance en lui-même, son dynamisme et son tonus général sont plus élevés.

L'insomnie est l'accompagnement naturel de cette stimulation générale. C'est un des effets de l'amphétamine le plus constamment retrouvé par ceux qui ont utilisé cette substance, à tel point que dès 1935, PRINZMETAL et BLOOMBERG l'appliquaient avec succès au traitement de la narcolepsie. Expérimentalement, l'amphétamine réduit le besoin de sommeil provoqué par l'anoxémie (BROWNE), ou par la fatigue (CUTH-BERTSON).

L'excitation psycho-motrice se traduit fréquemment par une certaine loquacité et une propension à bavarder. L'activité physique est accrue, la fatigabilité diminuée. CUTH-BERTSON et KNOX, expérimentant sur des sujets fatigués, ont pu se rendre compte, à l'aide de l'ergomètre et de la bicyclette ergomètre, que 15 mgr. de benzédrine diminuaient la sensation de fatigue et augmentaient la capacité de travail musculaire (on sait que, dans la fatigue, il y a une composante psychique).

SCHULTE, REIF, et leurs collaborateurs, ont montré que l'injection d'amphétamine à des rats provoque chez ces animaux un état d'excitation motrice intense, et coordonnée, traduisant ainsi la participation des centres supérieurs. TAINTER, sur des rats en cage tournante, a vérifié que la benzédrine, à la dose de 0,3 mgr., et jusqu'à 10 mgr./kilo, déterminait un accroissement marqué du nombre des révolutions de la cage. Par contre, des doses plus élevées se montraient déprimantes.

Certaines observations (exercices de tir) ont montré que cette

excitation psycho-motrice s'accompagnait d'une diminution de la précision des mouvements et de la finesse de certains réflexes, d'une diminution de certaines aptitudes, ainsi que cela se produit dans l'intoxication alcoolique.

Nous nous devons de rappeler une fois de plus l'inconstance de tous ces effets pharmacodynamiques, qui parfois même sont inversés.

L'action sur les centres neuro-végétatifs se traduit comme nous l'avons déjà signalé, par une baisse de l'appétit, par l'insomnie, et aussi comme nous y reviendrons, probablement par des influences sur les métabolismes.

Cette action centrale paraît indépendante de l'action vasculaire et ne résulte pas de l'amélioration de la nutrition des cellules nerveuses par un courant sanguin plus abondant. Il semble plutôt qu'il s'agisse d'une action chimique directe de l'amphétamine sur les centres nerveux. Pour ALLES, l'amphétamine inhiberait au niveau du tissu cérébral, certaines amines toxiques. In vitro, on a pu inhiber par le phényl-amino-propane des amines telles que la tyramine, qui normalement freine les oxydations au niveau des cellules nerveuses.

*
**

DIFFÉRENCES PHARMACODYNAMIQUES ENTRE LES DIVERS ISOMÈRES. — L'étude systématique comparative de chacun des isomère optique de l'amphétamine a mis en lumière une dissociation remarquable des propriétés pharmacodynamiques se superposant à la dissociation optique. En gros, les propriétés céphalotropiques sont électivement liées à l'isomère droit, alors que le lévo-isomère ,beaucoup moins psychotonique, exerce son action principalement sur le système nerveux périphérique.

ALLES, en 1939, montra que l'activité des deux isomères sur le système périphériqu est très semblable, entre autres, l'effet pressif. Mais sur le système nerveux central, le produit dextrogyre est trois à quatre fois plus actif que le levogyre, et plus actif que le racémique. Par la suite, tous les auteurs confirmèrent ce point de vue.

Nous citerons, entre autres ,les travaux de TREVAN, qui rapporta que, sur des souris anesthésiées au paraldéhyde, l'effet analeptique de l'isomère droit est supérieur à celui de l'isomère gauche; les travaux de PRINZMETAL et ALLES, en 1940, qui, faisant une étude clinique comparative sur la narcolepsie, la maladie de PARKINSON, l'hypotension orthostatique (dans laquelle c'est l'effet central qui provoque l'amélioration clinique sans influencer la T. A.), et chez des sujets normaux, retrouvèrent dans tous les cas la supériorité de l'isomère droit comme stimulant central, supériorité de trois à quatre fois sur le produit levogyre, de une

fois et demi à deux fois sur le produit racémique; les travaux de SCHULTE, REIF, BACHER, LAWRENCE et TAINTER qui, enregistrant au moyen de cages spéciales, l'activité physique de rats, constatèrent une stimulation plus importante avec le dérivé droit qu'avec le racémique, plus importante avec le racémique qu'avec le dérivé gauche; les travaux de ROSENBERG en 1942, de DAVIDOFF en 1943, etc... En France, JUSTIN-BESANÇON utilise pour le réveil des comas barbituriques le dérivé droit, plus actif; J. DELAY a également montré sa plus grande efficacité pour la production du choc amphétaminique.

Ainsi, lorsqu'on recherche la stimulation centrale, le composé dextrogyre aura une efficacité analogue avec des doses moindres, et par conséquent pour un effet central donné, les effets périphériques seront moindres que si on utilisait le composé racémique, et a plus forte raison le levogyre. Pour un effet excitant donné, 10 mgrr. de d. isomère = 16 mgr. de d. l. amphétamine = 40 mgr. de l. isomère. Or les effets périphériques et pressifs sont proportionnels aux doses, et égaux pour les trois composés. La marge thérapeutique, en ce qui concerne les effets parasites périphériques, est donc plus grande avec le dextro-isomère. Mais par contre, les effets parasites centraux, insomnie, irritabilité, etc..., varient dans le même rapport que l'effet stimulant global.

La méthylamphétamine a des effets pharmacodynamiques voisins de ceux de l'amphétamine. Elle pourra lui être substituée dans certains cas d'accoutumance ou d'intolérance.

LES RÉSULTATS

L'emploi de l'amphétamine dans le traitement de l'obésité ne fut pas le fruit de recherches systématiques concernant cette maladie, mais celui de l'observation clinique d'autres malades chez lesquels on utilisait ce produit. En effet, la benzédrine fut tout d'abord employée dans la maladie de Parkinson, dans la narcolepsie, dans diverses affections mentales. C'est NATHANSON, en 1937, qui, soignant des sujets déprimés, vit toute l'importance de l'anorexie et de l'amaigrissement engendrés par le produit.

LESSES et MYERSON, en 1938, appliquent la benzédrine au traitement de l'obésité. Sur 17 malades, ils ont un échec complet. Les autres perdent de 3,100 kilos à 24,500 kilos en 6 à 25 semaines ,avec une perte moyenne de 9,800 kilos. Les doses varient de 15 à 30 mgr. par jour, en trois prises. La suppression de la benzédrine entraîne une reprise du poids.

ROSENTHAL et SOLOMON utilisent eux aussi des doses de 10 à 30 mgr. par jour, en trois prises. A 13 femmes, ils prescrivent d'abord un régime hypocalorique, associé ou non à des extraits thyroïdiens. C'est lorsque le poids, au bout de quelques semaines, n'obéit plus à ce traitement qu'ils associent la benzédrine au régime. Une chute de poids survient, beaucoup plus rapide et plus considérable que la baisse initiale. Ils ont cependant un échec. Cinq sujets mis à la benzédrine sans régime restrictif maigrissent dans des proportions identiques mais les résultats sont plus lents. Une suspension de la benzédrine pendant quelques semaines suffit à permettre une reprie notable de poids. Dans tous les cas la tolérance au médicament a été remarquable.

KUNSTADTER, en 1940, traite 26 cas d'obésité infantile avec des doses également de 10 à 30 mgr., pendant un minimum de deux semaines. La tolérance chez l'enfant s'avère très bonne. La perte de poids est en moyenne de 375 gr. par semaine.

KALB, en 1942, rapporte 500 cas. Il a fait plusieurs essais comparatifs avec régime, extrait thyroïdien, benzédrine, soit isolés, soit combinés. Ses conclusions ne sont pas encourageantes. il n'a pas eu de meilleurs résultats avec la benzédrine qu'avec les autres traitements.

COLTON, SEGAL et leurs collaborateurs, en 1943, peuvent présenter les résultats de 300 cas d'obésité diverses traités

par l'amphétamine dextrogyre principalement, à la dose moyenne de 15 mgr. par jour en trois prises; la dose quotidienne maxima a été de 30 mgr. lorsque la tolérance l'a permis. Lorsque le M. B. était bas, il ont associé des extraits thyroïdiens, et, dans d'autres cas ,des diurétiques. La ration était de 900 à 1.300 calories. Leurs observations ont porté sur des périodes de deux à dix-huit mois.

Pour un excédent de poids compris entre 100 et 150 livres (45 à 68 kilos), la perte de poids fut de :
1,500 kilo par semaine pendant le premier mois.
1,300 kilos par semaine pendant les six premiers mois.
0,725 kilo par semaine pendant les douze premiers mois.
0,275 kilo par semaine du sixième au douzième mois.

Pour un excédent de poids compris entre 50 et 100 livres (22,500 à 45 kilos), la perte de poids fut de :
1,400 kilo par semaine pendant le premier mois.
0,725 kilo par semaine pendant les six premiers mois.
0,453 kilo par semaine pendant les douze premiers mois.
0,275 kilo par semaine du sixième au douzième mois.

Pour un excédent de poids de 25 à 50 livres (11,300 à 22,500 kilos) la perte de poids fut de :
1,000 kilo par semaine pendant le premier mois.
0,680 kilo par semaine pendant les six premiers mois.
0,320 kilo par semaine pendant les douze premiers mois.

Le traitement a souvent été interrompu au bout de six mois parce que les résultats étaient satisfaisants. Si on le poursuivait, il n'y avait pas d'amaigrissement supplémentaire.

Pour un excédent de poids inférieur à 25 livres, la perte de poids fut de :
0,700 kilo par semaine pendant le premier mois.
0,275 kilo par semaine pendant les six premiers mois.

La perte de poids moyenne fut de 0,900 kilo par semaine. La tolérance a été remarquable dans la plupart des cas. Certains, qui ne toléraient pas la d. amphétamine, ont toléré la d. l. amphétamine, et inversement. Si, lorsque l'amélioration pondérale a été obtenue, le sujet ne conserve pas des habitudes alimentaires sobres, la reprise de poids se manifeste rapidement, et tout le traitement n'aura servi à rien. Pour le auteurs, le rôle de l'amphétamine est uniquement d'aider à créer de nouvelles habitudes alimentaires.

Albrecht, en 1944, a rapporté 300 cas, traités avec des doses de 10 à 30 mgr. par jour, pendant des périodes de deux à huit mois. Un régime hypocalorique (900 à 1.000 cal.) n'a été institué qu'après un poids optimum ait été atteint. La perte de poids maximum a été de 23,500 kilos en deux mois. L'amaigrissement le plus important se produisait au cours de la deuxième

semaine du traitement. Il a été en moyenne de 1,900 kilo par semaine pour les hommes, et de 1,800 kilo par semaine pour les femmes. Il n'y a eu qu'un échec complet, et seulement quelques cas d'intolérance ayant obligé à arrêter le traitement. Mais après cessation du traitement, les malades reprennent du poids s'ils sont incapables de poursuivre un régime hycocalorique, ce qui est le cas le plus fréquent.

PELNER, en 1942, a analysé les résultats du traitement de 150 cas d'obésité. La benzédrine était prescrite à la dose de 15 à 30 mgr. par jour en trois fois, souvent associée à l'atropine. Si le M. B. était diminué de 5 %, il donnait des extraits thyroïdiens, il donnait des diurétiques s'il y avait rétention d'eau, il usait de psychothérapie chaque fois qu'il le jugeait utile.

Il a rapporté sept échecs, lorsque les doses de benzédrne étaient trop faibles. Chez tous les autres malades, il a obtenu des pertes de poids appréciables. Il a rapporté notamment plusieurs cas où le régime associé à la médication thyroïdienne, ou bien le régime seul, s'étaient montrés sans efficacité, et sur lesquels l'amphétamine a agi d'une façon remarquable, la perte de poids atteignant pour l'un d'eux 22 kilos en 8 mois.

HAWIRKO et SPRAGUE, en 1946, ont utilisé le composé dextrogyre chez 162 malades, mais 72 seulement ont continué le traitement plus de 2 mois. Les doses étaient de 5 à 15 mgr. par jour, le régime était de 1.100 calories, avec restriction hydrochlorurée. Ils associaient en outre l'opothérapie thyroïdienne lorsque le M. B. était normal ou bas. La perte de poids s'est échelonnée de 4,500 kilos à 63,500 kilos. 6 malades ont perdu moins de 20 % de leur excès de poids, une seule femme a perdu 65 % de son excès de poids. Ce sont les sujets les plus obèses qui ont perdu le plus de kilos, mais proportionnellement les résultats ont été moins bons chez eux que chez les sujets moins atteints. La perte moyenne a été de 2,500 kilos par mois, se décomposant ainsi :

3,450 kilos par mois pour un excédent supérieur à 45 kilos.
2.850 kilos par mois pour un excédent supérieur à 34 kilos.
2,130 kilos par mois pour un excédent supérieur à 22,500 kilos.
2,000 kilos par mois pour un excédent inférieur à 22,500 kilos.

Pour les auteurs, le composé dextrogyre serait mieux toléré, surtout chez les sujets jeunes. Ils ont eu cependant dans leur série de malades deux cas d'intolérance.

PFISTER a essayé la benzédrine dans 12 cas d'obésité à raison de 5 à 10 mgr. avant les repas, associée à un régime de 800 à 1.100 calories. Dans 6 cas il a eu un échec total, et l'appétit ne fut même pas influencé. Peut-être les doses étaient-elles trop faibles ? Dans les 6 autres cas, l'amaigrissement, sans être spectaculaire, fut en moyenne de 3,600 kilos pour une durée de trai-

tement de 3 mois. L'auteur a noté la bonne tolérance, et l'absence d'accoutumance.

JUNET, en 1949, a pu faire état de 12 observations. Il donnait 10 à 25 mgr. de benzédrine par jour, et un régime hypocalorique. Son plus beau résultat fut une perte de poids de 16 kilos en une année, alors qu'un traitement thyroïdien antérieur avait échoué. Il obtint également des amaigrissements substanciels dans deux cas d'obésité post-partum (respectivement 7,800 kilos et 8,000 kilos en 5 et 2 mois), et chez des polyphages. La T. A. s'améliora dans certains cas.

MAY, NETTER, MATHÉ et PHIPPS ont donné à 43 obèses 14 mgr. par jour de d. amphétamine, en trois prises, soit 7 mgr. à 8 heures, 3,5 mgr. à 11 heures et 3,5 mgr. à 14 heures. Ils ont prescrit également un régime hypocalorique avec restriction hydrique, ou ingestion de boisson en clinostatisme. L'amaigrissement a été de 800 à 1.000 gr. par semaine, mais l'effet s'épuisait peu à peu, la perte de poids maximum se produisant dans le courant de la deuxième semaine. Ils ont eu trois échecs.

10 obèses témoins soumis au seul régime ont donné de moins bons résultats, 12 obèses sans régime, à la seule amphétamine, ont été également moins améliorés. Dans certains cas, la T. A. a baissé de 1 à 3 cm. de mercure ,en même temps que le poids.

NEUVEGLISE a traité par la d. amphétamine des obèses choisis parmi les sujets asthéniques et gros mangeurs. Il a obtenu, avec 7 et 14 mgr. par jour, une disparition des troubles psychiques et une chute de poids moyenne de 3 kilos par mois. Ses obèses hypertendus ont vu leur T. A. baisser parallèlement à la chute de poids. Le traitement a été bien supporté.

ADLERSBERG et MAYER, chez 299 obèses, ont fait une étude comparative des effets obtenus soit par le régime seul, soit par l'association d'amphétamine ou d'extrait thyroïdien au régime. Mais dans tous leurs cas, le traitement par l'amphétamine (10 à 20 mgr. par jour) ou l'extrait thyroïdien a été précédé d'une cure diététique. Ils aboutissent aux conclusions suivantes : le régime seul donne de meilleurs résultats que le régime plus thyroïde la médications thyroïdienne épuise très vite ses effets. Au contraire le régime associé à l'amphétamine donne des résultats légèrement meilleurs que le régime seul, surtout dans les premiers temps du traitement. Nous extrayons de leur article le tableau suivant :

Surplus pondéral en %	Nombre de sujets	Régime seul			Régime plus amphétamine		
		Durée moyenne du traitement en mois	Moyenne de la perte de poids totale	Perte de poids moyenne par mois	Durée moyenne du traitement en mois	Moyenne de la perte de poids totale	Perte de poids moyenne par mois
1 à 20	19	5,2	1,8	0,3	3,8	4,2	1,1
21 à 40	36	2,4	4,2	1,7	4,6	8,6	1,8
41 à 60	23	1,2	1,8	1,5	6,7	10,2	1,7
61 à 80	7	2,2	4,2	1,9	2,7	3	1,1
plus de 80	5	1,9	1,9	1	11,75	19,8	1,7

Traitement préliminaire par le régime seul, et, plus tard, traitement par régime plus amphétamine. Les poids sont exprimés en livres anglaises (1 livre = 453,5 gr.).

*
**

Les observations suivantes sont dues à l'obligeance de M. le Professeur SENDRAIL. Nous sommes heureux, en les publiant, de pouvoir apporter notre modeste contribution à l'étude d'une thérapeutique qui, d'ores et déjà, semble devoir mériter une place de choix.

Un seul malade, M. Re... (obs. XIV) fut traité par l'amphétamine dextrogyre; tous les autres reçurent le produit racémique. La dose notée dans chaque observation concerne la dose maxima. En réalité, la posologie fut progressive, à raison de un demi comprimé supplémentaire tous les deux jours, puis dégressive, après un plateau d'une semaine environ. Chaque cure n'a donc eu qu'une durée de 8 à 10 semaines. L'amphétamine était prise en deux fois, trois-quarts d'heure avant le petit déjeuner et avant le repas de midi. Un régime hypocalorique fut prescrit systématiquement à tous les malades (réduction du pain surtout), et bien souvent aussi la restriction hydro-chlorurée. Mais il s'agissait de malades non hospitalisés et le régime par conséquent ne fut jamais contrôlé.

La tolérance en général fut très bonne. Quelques rares cas d'insomnie nécessitèrent de petites doses de barbiturique, quelques malades constipés durent prendre des laxatifs banaux, huileux ou mucilagineux. Seuls deux sujets présentèrent des troubles plus accentués : M^me^ Fe... (obs. XI) chez qui on dut suspendre le traitement pendant une dizaine de jours; et M. Re... (obs. XIV), chez lequel les doses étaient relativement fortes.

OBSERVATION I

M^lle^ Cl..., 14 ans.

Antécédents. Parents obèses. Polyphagie familiale. Troubles digestifs à type de coliques. Dolichocolon et adhérence sigmoïdo-cœcales. L'obésité a débuté à l'âge de 8 ans.

Examen pratiqué le 12 *avril* 1949. Poids : 73 kilos. Taille : 1 m. 43. Obésité diffuse ,intéressant même les extrémités. Cyanose des jambes. Règles établies depuis deux mois. Pas de signes d'insuffisance thyroïdienne. Sensibilité intestinale diffuse. T. A. : 12,5/8. Il s'agit d'une obésité par polyphagie.

Traitement. Régime, Prothyrine, Gonadotrophine du 11^e^ au 15^e^ jour du cycle, Trasentine.

Revue le 14 *septembre* 1949. Poids : 65 kilos (— 8 kilos). Taille : 1 m. 53 (la malade a grandi de 10 cm.). T. A. : 14,5/8. Règles régulières, mais très prolongées. Légère lassitude.

Traitement. Régime, Amphétamine racémique, avec une dose maximum de 18 mgr. par jour.

Revue le 7 *février* 1950. Poids : 59 kilos. Taille : 1 m. 55.

Ainsi, après une perte de poids de 8 kilos par le régime et la prothyrine, l'amphétamine provoque une perte supplémentaire de

6 kilos, ce qui, associé à un accroissement de taille de 12 cm., amène une correction presque parfaite de l'obésité.

OBSERVATION II

M^lle Fo..., 16 ans.

Antécédents. Réglée à 11 ans, mais toujours insuffisamment. Obésité ancienne, très accrue depuis quelques mois. A déjà été traitée par : régime, extrait thyroïdien, lutocycline.

Examen pratiqué le 11 *octobre* 1949. Poids : 77 kilos. Taille : 1 m. 58. Pas d'acrocyanose. Règles régulières mais très peu abondantes. Pas de signes d'insuffisance thyroïdienne. T. A. : 13/9.

Traitement. Régime très strict, Amphétamine racémique avec un maximum de 24 mgr. par jour. Gonadotraphine du 7^e au 14^e jour du cycle.

Revue le 11 *février* 1950. Poids : 69 kilos (— 8 kilos). Taille : 1 m. 59 (+ 1 cm.). Règles régulières, encore insuffisantes.

Donc, malade chez laquelle régime et extrait thyroïdien avaient été très peu efficaces, et qui maigrit de 8 kilos en 4 mois sous l'influence de l'amphétamine.

OBSERVATION III

M^lle Pe..., 17 ans.

Antécédents. Bronchite capillaire à 3 ans. Réglée à 12 ans. Obésité précoce, mais cédant assez facilement au régime.

Examen pratiqué le 28 *juillet* 1949. La malade, dont le poids a atteint 69 kilos, pèse actuellement 64 kilos pour 1 m. 63. Cyanose assez marquée. Règles retardées, mais abondantes. Malade légèrement apathique. T. A. : 12,5/6.

Traitement. Régime, Amphétamine (dose maximum 24 mgr.), Proluton.

Revue le 3 *janvier* 1950. Poids : 58 kilos (— 6 kilos en 5 mois). Cyanose améliorée; règles normales; l'apathie a disparu.

OBSERVATION IV

M^lle Ct..., 18 ans.

Antécédents. Réglée à 12 ans 1/2, mais toujours insuffisamment. Depuis 6 mois, engraisse énormément et présente une hypoménorrhée accentuée.

Examen pratiqué le 5 *juin* 1949. Poids : 76 kilos. Taille : 1m. 68. Obésité thoraco-pelvienne. Cyanose des jambes. Syndrome prémenstruel accentué. Pas de signes d'insuffisance thyroïdienne. Constipation. Sensibilité du colon ascendant, des ovaires, de la vésicule biliaire.

Traitement. Régime, Extrait thyroïdien à la dose de 5 à 10 cgr. par jour, Hormonothérapie génitale.

Revue le 2 février 1950. Poids : 73 kilos (perte de seulement 3 kilos en 8 mois). Cyanose des jambes accrue. Après une période d'aménorrhée, la malade a, depuis 3 mois, des règles régulières.

Traitement. Régime, Amphétamine, à la dose de 40 mgr. par jour, Gonadotrophine, Sterogyl 15.

Revue le 17 avril 1950. Poids : 66 kilos (— 7 kilos). Règles régulières. Cyanose des jambes persistante.

Voici donc une obésité qui, rebelle aux extraits thyroïdiens, cède rapidement à l'amphétamine.

OBSERVATION V

M^lle^ Ca..., 19 ans.

Antécédents. Réglée à 13 ans. A la suite d'une crise d'appendicite à 16 ans débute l'obésité, qui s'accompagne d'hypoménorrhée.

Examen pratiqué le 20 mars 1950. Poids : 75 kilos. Taille : 1 m. 54. Obésité diffuse. Pas de cyanose. Pas de troubles thyroïdiens. T. A. 11,5/7. La malade avoue être gourmande et polyphage.

Traitement. Régime, Aphétamine (40 mgr. par jour), Proluton.

Revue le 5 mai 1950. Amaigrissement de 5 kilos.

OBSERVATION VI

M^lle^ Sc..., 21 ans.

Antécédents. Réglée à 13 ans. Son obésité remonte à l'année suivante. La malade a encore gagné 10 kilos l'année dernière. Son alimentation habituelle se compose surtout d'hydrate de carbone, et est pauvre en viande.

Examen pratiqué le 8 novembre 1948. Poids : 61 kilos. Taille : 1 m. 51. Adipose thoraco-abdominale. Faciès lunaire. Acrocyanose légère. Règles normales. Thyroïde normale, bras velus. T. A. : 11/6.

Traitement. Régime, Extrait thyroïdien, 30 cgr. par jour, Lutogyl.

Revue le 10 mai 1949. Poids : 51 kg. 500. Acrocyanose moins accentuée, règles plus abondantes, légère asthénie. T. A. : 11/7.

Traitement. Régime, Amphétamine, 20 mgr.

Revue le 27 juin 1949. Poids : 51 kilos.

Traitement. Nouvelle cure d'amphétamine.

Revue le 6 décembre 1949. Poids : 58 kilos (+ 7 kilos). Pendant les vacances, la malade s'est surmenée physiquement, et a

fait quelques excès alimentaires.

L'acrocyanose a disparu, la T. A. est à 13/7,5.

La malade n'a pu préciser si la deuxième cure d'amphétamine avait accentuée la chute de poids. En tout cas, 3 mois après, les premiers résultats acquis sont pratiquement annihilés.

OBSERVATION VII

M^lle^ Bo..., 22 ans.

Antécédents. La malade a beaucoup engraissé ces dernières années. Le M. B. s'étant révélé diminué, (— 24 %, puis — 17 %) un traitement par extrait thyroïdien avait été prescrit. Mais la malade a abusé de ce médicament, et en a absorbé quotidiennement 20 cgr. pendant des mois. En décembre 1948, le M. B. était de + 29 %.

Examen pratiqué le 11 *janvier* 1949. Poids : 62 kilos. Taille : 1 m. 62. Grosse érythrocyanose des mains, couperose en papillon au niveau de la face. Rougit et sue facilement. Règles trop abondantes, durant 8 jours. Syndrome du 12^e^ jour très net. Pas de signes cliniques d'insuffisance thyroïdienne. T. A. : 13/8.

Traitement. Régime, Progestérone, Amphétamine.

Revue le 17 *mai* 1950. La malade dit que son poids était tombé à 55 kilos (— 7 kilos) en mars 1949, c'est-à-dire sous l'influence du traitement prescrit en janvier. Le poids actuel est de 59 kilos.

OBSERVATION VIII

M^lle^ Gr..., 22 ans.

Antécédents. Parents obèses, polyphages. Réglée à 11 ans. L'obésité débute à 15 ans (entrée en pension), et la malade gagne alors 14 kilos en 1 an. Un traitement par Prothyrine et Lutogyl reste inefficace.

Examen pratiqué le 21 *septembre* 1949. Poids : 84 kilos. Taille : 1 m. 52. Acrocyanose très discrète. Règles normales. Aucun signe glandulaire. T. A. : 12,5/7.

Traitement. Régime, Aphétamine (24 mgr.), Lutogyl.

Revue le 21 *janvier* 1950. Poids : 69 kilos (— 15 kilos en 4 mois). T. A. : 13/8.

OBSERVATION IX

M^me^ La..., 22 ans.

Antécédents. 1 enfants de 19 mois, qu'elle a allaité très longtemps. C'est depuis sa grossesse qu'elle a beaucoup engraissé, prenant 18 kilos en 18 mois.

Mari obèse. Habitudes familiales de polyphagie.

Examen pratiqué le 3 novembre 1949. Poids : 83 kilos. Taille : 1 m. 54. Adipose généralisée. Cyanose des jambes. Règles normales. Céphalées fréquentes. Corps thyroïde bien palpable. T. A.: 13/8. Pouls : 130.

Traitement. Régime, Amphétamine (24 mmgr.), Lutogyl.

Revue le 11 février 1950. Poids : 71 kilos (— 12 kilos en 3 mois). La cyanose a diminué. Pouls à 90. La malade a eu pendant la cure, de l'insomnie, facilement contrôlée par les barbituriques.

OBSERVATION X

M^me^ Si..., 23 ans.

Antécédents. A toujours été « forte » et polyphage. A eu un enfant il y a 10 mois, et une crise d'appendicite il y a 7 mois. C'est depuis cette crise que son obésité s'est accrue.

Examen pratiqué le 19 octobre 1949. Poids : 92 kilos. Taille : 1 m. 63. Obésité surtout tronculaire et faciale. Acrocyanose. Règles pauvres et irrégulières. Syndrome prémenstruel net. Pas de troubles thyroïdins. T. A : 12/7. Pouls : 70.

Traitement. Régime, Amphétamine (24 mgr. par jour) et Lutogyl.

Revue le 11 mars 1950. Elle a perdu 21 kilos en 9 semaines, puis, après interruption du traitement, en a regagné 7. Poids actuel : 78 kilos. Règles améliorées. Paraît stabilisée.

OBSERVATION XI

M^me^ Fe..., 25 ans.

Antécédents. A commencé à engraisser il y a 2 ans, après son mariage (sa vie devint alors sédentaire). Après une grossesse, a pris 20 kilos. A toujours été mal réglée. Otospongiose.

Examen pratiqué le 16 février 1950. Poids : 84 kilos. Taille : 1 m. 65 (La malade a déjà perdu 8 kilos). Thyroïde palpable. T. A. : 13/8. Cœur normal.

Traitement. Régime, Amphétamine. Lutocycline.

Revue le 2 mai 1950. Poids : 71 kilos. Règles améliorées. La malade a présenté de l'insomnie et une nervosité très marquée ayant nécessité la suspension du traitement pendant 10 jours.

OBSERVATION XII

M^lle^ Ki..., 25 ans.

Antécédents. Père ayant eu un pneumothorax. Obésité datant de la puberté, à 14 ans, n'ayant cessé de s'accroître, surtout au cours des dernières années.

Examen pratiqué le 28 *mars* 1950. Poids : 70 kilos (mais gros squelette). Taille : 1 m. 50. Obésité diffuse. Pas d'acrocyanose. Règles régulières, mais douloureuses. Pas de signes d'insuffisance thyroïdienne. T. A. : 14/9. Pouls : 80.

Traitement. Régime, Amphétamine (40 mgr. par jour). Antistine.

Revue le 28 *mai* 1950. Poids : 64 kilos (— 6 kilos en 2 mois), dysménorrhée persistante.

OBSERVATION XIII

Mlle So..., 26 ans.

Antécédents. Obésité datant de l'adolescence, ayant atteint un degré très important. La malade a pesé jusqu'à 85 kilos. Un régime sévère associé à la thyroxine n'a pas eu de résultat tangible. Traitée alors par un docteur homéopathe, son poids s'est stabilisé à 73 kilos. La malade continue a suivre un régime hypocalorique sévère.

Examen pratiqué le 14 *juin* 1949. Poids: 73 kilos. Taille : 1 m. 65. Obésité à type d'hydro-lipomatose pelvienne, avec de gros bourrelets lipomateux. Légère acrocyanose des membres inférieurs. Règles abondantes, avec syndrome prémenstruel discret (alourdissement, apathie, migraine). Vésicule biliaire sensible. Thyroïde normale. Apathie, somnolence. T. A. : 14/7.

Traitement. Régime, Amphétamine (40 mgr. par jour), Proluton.

Revue le 26 *octobre* 1949. Poids : 68 kilos (— 5 kilos en 4 mois). T. A.: 15/8. Tolérance du médicament parfaite.

Traitement. Prothyrine, 12 jours par mois, Lutogyl.

Revue le 3 *mai* 1950. Poids stabilisé à 68 kilos. T. A. : 14/8.

OBSERVATION XIV

M. Re..., 26 ans.

Antécédents. A toujours été corpulent. Mais a beaucoup engraissé depuis qu'il mène une vie dédentaire, tout en faisant de bons repas, souvent précédés d'apéritifs.

Examen pratiqué le 31 *janvier* 1950. Poids : 83 kilos. Taille : 1 m. 71. Obésité diffuse. Thyroïde normale. Foie débordant nettement le rebord costal. Pas de troubles digestifs. Azotémie : 0,44 gr. Glycémie : 0,84 gr. Cholestérolémie : 1,92 gr. Métabolisme basal : + 22 %.

Traitement. Régime hypocalorique, Amphétamine dextrogyre, jusqu'à 35 mgr. par jour.

Revu le 3 *avril* 1950. Poids : : 72 kilos (— 11 kilos en 2 mois). Le régime a été assez mal suivi. L'amphétamine a occasionné quelques troubles (insomnie, tachycardie, fatigue).

OBSERVATION XV

M^me^ Gi..., 40 ans.

Antécédents. La malade a progressivement engraissé à la suite d'une grossesse, il y a 10 ans. Depuis 6 mois elle se plaint de dyspnée d'effort et de décubitus, et d'arthralgie.

Examen pratiqué le 10 *octobre* 1949. Poids : 79 kilos. Taille : 1 m. 59. Obésité surtout thoraco-pelvienne. Règles très peu abondantes, durant 1 jour. Thyroïde normale. Constipation. Point appendiculaire sensible. Lipo-arthrite du genou gauche. T. A. : 12/8.

Traitement. Régime, Amphétamine racémique, 24 mgr. par jour, Proluton.

Revue le 27 *avril* 1950. La perte de poids a été de 8 kilos et s'est maintenue. T. A. : 14/9. La lipo-arthrite du genou persiste, et est apparu un gonflement synovial du poignet. La malade se plaint de fourmillements dans les membres inférieurs pendant le décubitus, l'indice oscillométrique est normal. Les règles sont améliorées.

OBSERVATION XVI

M^me^ Ma..., 68 ans.

Antécédents. A été opérée en 1926 d'une tumeur du sein et depuis lors a commencé à grossir. Mais son obésité s'est considérablement accrue depuis un an et demi. Jambes très variqueuses, ne permettant qu'une marche difficile. Vie très sédentaire.

Examen pratiqué le 13 *mars* 1950. Poids : 90 kilos. Taille : 1 m. 50. Donc, obésité énorme. Abdomen tellement volumineux que le diagnostic d'ascite a du être écarté. Bourrelets adipeux partout. Thyroïde normale. Tachycardie. T. A. : 15/10. Varices volumineuses. Début de cataracte.

Traitement. Régime, Amphétamine, 40 mgr. par jour.

Revue le 17 *mai* 1950. Poids : 81 kilos (— 9 kilos en 2 mois). A pourtant très mal suivi le régime.

Nous avons dressé page 44 un tableau récapitulatif de ces 16 observations. Le cas de M^lle^ Se... (obs. VI) ne doit pas être considéré comme un échec total. L'amphétamine a été mise en œuvre après que le traitement thyroïdien avait déjà amené une correction substantielle de l'obésité. De plus la malade a été perdue de vue assez longtemps, et ne s'est représentée que lorsque quelques incartades hygiéno-diététiques eurent annihilés les effets du traitement.

Par contre, dans plusieurs cas (obs. I, II, IV, VII, VIII, XIII) l'amphétamine a provoqué des pertes de poids importantes après

	S	Age	Taille	Poids	Caractères de l'obésité	Résultats —	Observations
Cl.	F	14 a.	143	73	Obésité diffuse, Cyanose des jambes	8 k et 7	par le régime supplémentaire par l'amphétamine — La taille passe de 143 à 155cm
Fo.	F	16	158	77		8	Echec antérieur du traitement thyroïdien
Pe.	F	17	163	64	Cyanose, apathie	6	
Ct.	F	18	168	76	Obésité thoraco-pelvienne Cyanose des jambes	3 et 7	par régime plus extrait thyroïdien supplémentaire par l'amphétamine
Ca.	F	19	154	75		5	Polyphagie
Se.	F	21	151	61	Obésité thoraco-abdominale. Acrocyanose	9,500 et 0,500	par extraits thyroïdiens par l'amphétamine
Bo.	F	22	162	62		7	Traitée antérieurement par extraits thyroïdiens
Gr.	F	22	152	84	Obésité spongieuse. Acrocyanose discrête	15	Echec des traitements antérieurs
La.	F	22	151	83	Obésité généralisée. Cyanose des jambes	12	Obésité post-partum, polyphagie
Si.	F	23	163	92	Obésité tronculaire et faciale. Acrocyanose	21	Polyphagie, regagne 7 k après traitement
Fe.	F	25	165	84		13	Obésité post-partum
Ki.	F	25	150	70	Obèsité diffuse	6	Obésité pubérale
So.	F	26	165	73	Obésité spongieuse	5	Obésité post-pubérale
Re.	M	26	171	83	Obesite plethorique	11	Régime mal suivi
Gi.	F	40	159	79	Obesite thoraco-pelvienne	8	Obèsité post partum
Ma.	F	68	159	90	Obesite enorme chez une vieille femme	9	Règime mal suivi

que d'autres traitements eurent été mis en œuvre, eux-mêmes avec ou sans résultats. Des faits analogues se retrouvent dans les observations de nombreux auteurs. Dans plusieurs cas également (obs. I, III, IV, VII, XIV), la correction de l'obésité fut presque parfaite, et semble devoir le demeurer après stabilisation. Chez un certain nombre par contre, les résultats ne se sont pas maintenus après arrêt du traitement. C'est là un inconvénient certain de la méthode et qui a été signalé à plusieurs reprises. Mais c'est un inconvénient qui n'appartient pas en propre à l'amphétamine. Il est d'ailleurs peut-être possible qu'un traitement plus prolongé ait plus de chances de donner une amélioration stable.

L'ensemble des résultats publiés jusqu'à ce jour dans divers pays apparaît favorable. D'une manière générale se dégage l'impression d'une nette supériorité de l'amphétamine sur les autres traitements :

— L'amaigrissement paraît plus rapide et plus substantiel;

— L'amphétamine agit parfois là où tout avait échoué.

— Donnée secondairement à d'autres thérapetiques, elle est capable d'accroître le degré de l'amélioration primitive;

— Elle est susceptible de déterminer une baisse de poids sans que le malade soit astreint à un régime, ce dont n'était capable aucune médication précédente;

— La cure peut se faire dans des conditions de vie normales, le repos n'est pas obligatoire, comme c'était le cas jusqu'alors, dans certaines formes;

— L'amphétamine est susceptible d'agir favorablement sur toutes les formes d'obésité;

— La tolérance est beaucoup plus grande qu'avec le dinitrophénol ou la thyroxine, la toxicité moindre, la marge thérapeutique offre une sécurité suffisante pour permettre un champ d'application très étendu;

— Le traitement est beaucoup moins désagréable et mieux accepté par le malade que certaines autres thérapeutiques. Dans l'obésité spongieuse par exemple, un traitement relativement efficace était le régime sec 4 jours par semaine, et ce pendant au moins 6 mois. L'amphétamine permet d'éviter ce véritable supplice.

Inconvénients de la thérapeutique amphétaminique.

Effets désagréables ou nocifs.

Toxicité - Contre-Indications.

Nous avons vu que les effets physiologiques de l'amphétamine sont inconstants et variables, que les observations cliniques ou expérimentales ne concordent pas toujours suivant les auteurs, suivant les sujets, et même chez un même sujet. Avec la plupart, Gold; Davidoff et Reifenotein insistent particulièrement sur ce point. Lorsqu'on entreprend un traitement, on ne peut pas prévoir quelles seront les réactions du malade. Les effets périphériques et centraux sont absolument indépendants les uns des autres, et indépendants entre eux. Il faut retenir toujours la possibilité d'une susceptibilité individuelle facilitant telle ou telle réaction, d'une idiosyncrasie dont la suspicion commande dans tous les cas une mise en œuvre progressive du traitement.

Par contre les phénomènes de tachyphylaxie et d'accoutumance plaident en faveur de l'administration rapide de doses suffisamment actives.

Par un souci de complète objectivité, nous avons colligé dans la littérature, les manifestations, simplement gênantes et désagréables, ou bien nocives et graves, qui ont été constatées par ceux qui étudièrent ou utilisèrent dans diverses maladies, l'amphétamine. Ces manifestations sont d'une extrême variété, rendant compte une fois de plus de l'importance du facteur terrain, de la sensibilité particulière de chaque organe, de l'état humoral et neurotonique du récepteur. Mais nous nous devons également d'insister sur la rareté extrême du caractère de gravité des accidents. La plupart du temps, les manifestations d'intolérance ou de toxicité sont essentiellement transitoires, elles cèdent à une suspension du traitement ou à une diminution des doses, ou au remplacement du produit utilisé par l'un de ses homologues. D'une manière générale d'ailleurs, la tolérance est très bonne.

Troubles vaso-moteurs et sécrétoires.

La sècheresse de la bouche et du pharynx a été signalée par tous les auteurs, avec des fréquences variables, mais toujours relativement élevées (62 % pour Nathanson, 56 % pour Albrecht, 52 % pour Gwyn, 25 % pour Peoples).

La sudation a été remarquée dans 50 % des cas par Nathanson. Myerson n'en note pas aux doses thérapeutiques habituelles.

Le froid et la moiteur des mains se voient quelquefois, l'augmentation de la sécrétion séborrhéique également.

La sécrétion nasale est généralement diminuée, mais l'hydrorhée peut se voir.

DAVIDOFF et REIFENSTEIN signalent de la congestion et de la rougeur du visage, ou bien de la paleur, une sensation généralisée de chaleur, une injection des conjonctives.

Troubles cardio-vasculaires.

L'hypertension, lorsqu'elle se produit, reste généralement modérée et dans des limites acceptables. Les élévations importantes des chiffres ne se voient en principe qu'après absorption de fortes doses. Cependant, un malade de DAVIDOFF, ayant une instabilité vaso-motrice particulière, vit sa tension s'accroître de plus de 10 cm., avec seulement 20 mgr. de benzédrine.

Tous les auteurs ont observé à quelques degré des palpitations, de l'arythmie sinusale ou extrasystolique; quelques malades signalent une auto-perception des battements cardiaques.

Les accidents graves sont rares. Cependant ANDERSON et SCOTT citent l'apparition chez un malade, après absorption de 30 mgr. de benzédrine, d'un collapsus avec sueurs, cyanose, bradycardie. DAVIES, de son côté, rapporte 4 cas de collapsus, dont l'un survint chez un sujet normal ayant absorbé 190 mgr. de benzédrine en 19 jours, et s'accompagna d'une diminution du taux de l'hémoglobine de 40 %. La guérison se fit progressivement et fut complète. PETERS et FAULKNER signalent que, chez les angineux, la benzédrine est susceptible de déclencher la crise d'angor.

Troubles digestifs.

Il peut y avoir constipation, qui cède d'ailleurs aux laxatifs banaux, ou diarrhée; des nausées et des vomissements; de la flatulence; des troubles du goût. HILLEMAND a signalé des cas de méga-splanchnies digestives par usage prolongé de benzédrine.

Troubles sphinctériens.

Des spasmes des sphincters rectal ou urinaire ont été observés (O'CONNOR). ALBRECHT rapporte 1 cas de rétention d'urine.

Le tonus vésical est, d'une façon générale, relâché. Il peut y avoir de la pollakiurie, ou au contraire, la sensibilité vésicale peut être diminuée.

Troubles cutanés.

Ont été signalés : du prurit généralisé ou localisé, de l'urticaire, des éruptions pustuleuses.

Troubles oculaires.

Ce sont : la mydriase, la lenteur de réaction pupillaire à la lumière et à l'accomodation, la parésie de l'accomodation entraînant un trouble de la vue dans la vision de près.

Troubles auditifs et vesticulaires.

Tintements et bourdonnements d'oreille (WAUD). Vertiges.

Troubles divers.

Quelques malades se sont plaint de céphalée, de maux de tête

variables dans leur modalité; d'autres, de crampes abdominales ou de sensations abdominales bizarres et indéfinissables; d'autres ont présenté du tremblement, localisé ou généralisé.

Il est à remarquer que jamais n'ont été signalés de troubles rénaux. WAUD, dans ses expériences à dose toxique (500 mgr.), n'a décelé dans les urines ni albumine, ni hématies.

Troubles centraux.

Avec la benzédrine, l'action centrale l'emporte sur les réactions périphériques, à plus forte raison pour le dérivé dextrogyre. C'est pourquoi ce sont en général les réactions psychiques et centrales qui gênent et qui obligent à modérer les doses. D'une façon générale, les sujets asthéniques et labiles sont plus sensibles que les sujets pycniques (DAVIDOFF et REIFENSTEIN).

L'insomnie en pratique peut être évitée. Il suffit de prescrire le médicament avant 15 heures, et, au besoin, d'associer un barbiturique. Chez un malade de MAY et NETTER, il y eut somnolence, qui persista à l'augmentation des doses.

La tonalité affective s'oriente parfois vers la tristesse, les sujets sont déprimés, maussades (7 %, NATHANSON). D'autres sont anxieux, inquiets.

Les facultés intellectuelles, de même, peuvent être affaiblies. Certains sujets se plaignent de torpeur intellectuelle, d'obnubilation, d'hébétude, d'incapacité à se concentrer. La mémoire peut être diminuée ou abolie.

L'excitation psychomotrice conduit fréquemment à la nervosité et à l'irritabilité, à de l'agitation. On a vu des sujets manifester une instabilité psychomotrice accentuée. D'autres ateignent à l'hypomanie, certains deviennent agressifs.

D'autres fois il n'y a pas stimulation, mais au contraire dépression, asthénie, fatigabilité, lassitude, malaise général, ce qui se traduit au total par une diminution de l'activité.

Divers auteurs, YOUNG et SCOVILLE; SOLOMON et ses collaborateurs; GUTTMANN, ont parfois vu se déclarer sous l'effet de l'amphétamine, des troubles mentaux d'ordre divers. Le médicament agirait en révélant et en libérant un déséquilibre latent. YOUNG et SCOVILLE ont par exemple observé une psychose paranoïde chez 3 narcoleptiques. De même, des sujets déprimés se sont suicidés après administration de benzédrine, comme si celle-ci avait déclenché le raptus. DAVIDOFF et REIFENSTEIN rapportent une tentative de suicide chez un maniaco-dépressif. Chez d'autres, ils ont observé des délires passagers. SOLOMON a constaté l'aggravation mentale de deux malades mélancoliques. Un autre eut des idées paranoïdes et des hallucinations auditives.

Ces faits peuvent être rapprochés du « choc amphétaminique » recherché par DELAY en psychiatrie. Par injection intra-veineuse de 20 à 30 mgr. d'amphétamine, il déclenche une libération

émotionnelle susceptible de révéler des complexes affectifs voilés.

La question de *l'accoutumance* a été soulevée. Ce que nous savons de l'action tachyphylactisante de toute cette série d'amines sympathomimétiques, non seulement sur les effets périphériques, mais encore sur les effets centraux (JUSTIN-BESANÇON), pouvait susciter quelques craintes.

TAINTER, expérimentant sur des rats, s'aperçut que peu à peu la tolérance des animaux au médicament augmente, et l'appétit par exemple qui, au début du traitement était fortement déprimé, s'accroît peu à peu malgré la prise de doses toujours égales. WAUD, dans sa série d'expériences répétées à intervalle de quelques jours sur le même sujet, est obligé d'administrer des doses croissantes s'il veut obtenir des effets égaux. PELNER, chez ses obèses, note le retour progressif de l'appétit; un repos de 15 jours suffit à resensibiliser le malade. ADLERSBERG a également remarqué que les effets du médicament allaient en s'atténuant.

Pourtant SOLOMON, après 6 mois de traitement, n'a pas remarqué qu'il y eut accoutumance, et nombreux avec lui sont ceux qui, ayant prescrit la benzédrine pendant de longs mois, n'ont pas cru pouvoir tirer de conclusions défavorables sur ce point particulier. Il semble donc que, si le danger d'accoutumance existe théoriquement, il ne soit pas en pratique bien effectif.

L'usage prolongé d'amphétamine ne risque-t-il pas de créer un *état de besoin*, et d'engendrer ainsi une véritable toxicomanie ? Certains malades, qui ne retirent de la drogue que des effets agréables, y prennent goût (ADLERSBERG). Dans les études expérimentales de divers auteurs, il y a un petit pourcentage de sujets qui réclame encore du médicament lorsqu'on en arrête l'administration. D'autant plus que, assez souvent, sa suppression entraîne une certaine lassitude et un état de dépression secondaire (NATHANSON; DAVIDOFF et REIFENSTEIN; WAUD). Ainsi il n'y a rien d'impossible à ce qu'une habitude se crée, chez les sujets psychiquement faibles et labiles, qui constituent un terrain favorable à toutes les toxicomanies. Mais il faut reconnaître que ce risque est infime. D'ailleurs, la suppression de la drogue, si elle est désagréable, n'est pas dangereuse. Il n'y a donc pas état de besoin au sens strict, ni véritable asservissement.

Nous croyons de quelque intérêt de rapporter un fragment de l'auto-observation qu'a bien voulu nous confier le Dr N..., ortédrinomane que son intoxication mena jusqu'au seuil de la psychose :

« Intimement persuadé que l'ortédrine était pour moi un stimulant et non un toxique, j'arrivai à des doses qui peuvent paraître surprenantes mais n'en sont pas moins réelles : 60, 80 comprimés par 24 heures (400 mgr.), quelquefois plus. La dose plafond en quelque sorte, que je n'ai dépassé qu'exceptionnellement,

durant de courtes périodes, se situe entre 3 et 4 tubes, approximativement (300 à 400 mgr.).

« Très vite, et d'autant plus que je fractionnai désormais mes prises tout le long des 24 heures, je perdis l'habitude et même le besoin de dormir. La sensation de faim, le besoin de nourriture prise à des heures fixes, s'amenuisèrent également : un seul repas par jour me suffisait amplement.

« Je suis resté jusqu'à 10 jours sans même éprouver le désir de me mettre au lit... Une heure de somnolence, entrecoupé de cauchemars pénibles, me suffisait, à l'aube. Je me suis souvent demandé si ce n'était pas la crainte de ces cauchemars, dans un état de demi-sommeil, qui finirent par me rendre le séjour au lit totalement insupportable.

« Dans d'autres périodes, me rendant confusément compte que l'ortédrine m'était préjudiciable, je diminuai les doses un certain temps, sans toutefois descendre jamais au-dessous de 150 mgr. Je veillai également à prendre des doses moins importantes dans la soirée, pour pouvoir goûter un peu de ce sommeil que je sentais, malgré tout, réparateur et bienfaisant (habituellement, j'avais pris l'habiture de gober le contenu d'un tube entier, d'un seul coup, sans eau; je préférais en effet mastiquer les comprimés un certain temps avant de les avaler. Il est possible d'imaginer que l'absorption de l'ortédrine, comme celle de l'adrénaline, présente une activité accrue par la voie per-linguale).

« Généralement aussi, je tempérais l'effet de l'ortédrine par une dose journalière de 20 à 30 cgr. de gardénal. Dans un moment de sagesse relative, je pensai qu'en agissant de la sorte, je surajoutais l'intoxication barbiturique à celle de l'ortédrine; je cessai de prendre le gardénal et, contrairement à ce que je pensais, je m'en trouvai très mal ! C'est en effet durant cette période d'un mois environ que je ressentis au maximum l'effet du toxique: sans avoir jamais, à proprement parler, d'hallucinations vraies, je fus alors la victime d'une quantité de fauses impressions : impression d'être épié par un trou percé dans le mur, par une fente de la porte, du plafond...

« C'est dans cette période également que je me suis mis à échaffauder de véritables romans, avec cette nuance toutefois, qu'au lieu de les écrire, je les vivais, distribuant généreusement les rôles dans mon entourage, sans oublier cependant de m'en réserver un à moi-même. Mon assistant ne s'était fait inscrire au P. P. F. que pour mieux dissimuler sa qualité d'agent de la « Gépéou »; ma femme et ma fille aînée travaillaient, sous ses ordres ,dans le même réseau d'espionnage... Quant à moi, affilié au quatrième bureau français, j'avais pour mission de déjouer leur plan et de dévoiler leurs viles manœuvres !

« Quoiqu'il en soit, il est incontestable que, transposé dans la

réalité, le roman le plus beau, le plus logique dans ses déroulements et le mieux bâti n'en demeure pas moins un roman ! Et maintenant que je suis sorti du songe et totalement éveillé, je réalise mieux l'ahurissement légitime des divers héros de cette fiction, choisis dans mon entourage (qui comprenait jusqu'à ma femme de ménage et son mari, gardien de prison !), lorsque je leur faisais part des déroulements de l'enquête en cours, avec des airs sous-entendus. »

Ainsi on trouve dans cette observation l'affaiblissement du jugement et la disparition de l'auto-critique, qui peu à peu permirent l'installation d'idées délirantes caractérisées.

La désintoxication se fit facilement, en maison de santé, par suppression brutale et totale de la drogue, sans entraîner le moindre trouble.

Les doses toxiques.

La dose léthale du composé racémique pour le rat est de 25 mgr. par kilo selon HARTUNG et MUNCH, et de 34 mgr./kilo pour le cobaye. SCHULT, avec 10 mgr./kilo, a 1 décès sur 10 rats.

Pour ALLES, les doses léthales pour la souris sont sensiblement les mêmes pour les composés droit, gauche, ou racémique. Par contre SCHULTE a dû utiliser 160 mgr./kilo du lévo-isomère pour avoir 3 décès sur 10 rats. Avec ses collaborateurs, il conclut que, le résultat recherché étant la stimulation psycho-motrice, la marge thérapeutique est de 33,3 pour le sulfate de benzédrine, et de 80 pour la d. amphétamine (rapport entre la dose seuil stimulante et la dose mortelle).

EHRICH et KRUMBHAAR ont expérimenté sur une grande variété d'animaux. La dose mortelle minimum varie considérablement selon l'âge et l'espèce. Les jeunes singes sont les plus susceptibles, 5 mgr./kilo étant mortels chez eux, alors qu'un singe adulte supporte 20 et 25 mgr./kilo. Ces auteurs évaluent d'une façon générale la marge de sécurité entre 100 et 1.000. Ces chiffres paraissent bien optimistes. Expérimentalement, cette marge est calculée sur la dose mortelle. Il est certain que chez l'homme sain et robuste, la dose mortelle doit être considérable par rapport aux doses thérapeutiques. Mais ce n'est pas la dose mortelle qui doit entrer en ligne de compte, mais bien la dose d'intolérance clinique. Envisagée de cette façon, la marge thérapeutique est beaucoup plus réduite et éminemment variable avec les sujets.

PEOPLES et GUTMANN, avec des doses de 80 mgr. par jour, n'ont noté que de la tachycardie et une élévation tensionnelle. SOLOMON a pu donner chez un parkinsonien 160 mgr. par jour pendant 3 semaines sans effets nocifs apparents. DAVIDOFF et REIFENSTEIN ont pu donner 200 mgr. en un jour à un sujet sans

avoir plus de réaction qu'avec 20 mgr. WAUD fin des expériences sur un homme de 27 ans pesant 97 kilos. Il lui fit absorber par inhalation, 8 fois de suite à quelques jours d'intervalle, des doses qu'il estime, compte tenu des pertes, varier entre 400 et 500 mgr. Il y eut des troubles certes, mais transitoires et sans gravité. APFELBERG rapporte un cas d'intoxication grave survenu après absorption buccale de 140 mgr. de benzédrine. Il y eut état comateux avec agitation intense et convulsions, signes de la série pyramidale, spasticité et Babinski bilatéral, troubles sphinctériens, hyperthermie, état de collapsus. La guérison fut complète en 10 jours.

Les cas d'empoisonnement mortels sont rares dans la littérature. Le premier cas, rapporté par SMITH en 1939, concerne un jeune étudiant de 25 ans, mort subitement de collapsus au cours d'une interrogation. Il avait l'habitude de prendre de petites doses d'amphétamine aux moments des examens.

HERTZOG en 1943 rapporte le cas d'une fillette de 12 mois qui absorba accidentellement une quantité de benzédrine évaluée à 40 mgr., soit 3,5 mgr./kilo, et qui mourut en quelques heures, L'autopsie montra entre autre de l'œdème pulmonaire, une suffision hémorragique de la paroi gastrique, une hémorragie dans la médullo-surrénale.

GERICKE signala un autre cas en 1945.

Contre-indications.

Nous avons vu que l'action de l'amphétamine sur l'état mental des sujets pouvait se faire soit dans un sens bénéfique, soit dans le sens d'une libération des tendances pathologiques et d'une exacerbation des troubles mentaux larvés. En pratique il faut être d'une grande prudence dans l'administration du médicament chez des sujets présentant un déséquilibre mental quelconque, voire de simples tendances psychopathiques qui paraissent ne sortir qu'à peine des limites de la normale. De tels sujets ne devront être traités que sous surveillance médicale stricte, ou même dans certains cas, en maison de santé. Il est conseillé de s'abstenir dans les états d'excitation maniaque ,dans les états dépressifs sévères, et chaque fois qu'il existe des antécédents psychopathiques nets.

De même les états d'hypersympathicotonie avec nervosité, hypersensibilité à l'adrénaline, la maladie de Basedow et les états parabasedowiens qui, dans certaines formes frustes peuvent coïncider avec de l'obésité, constituent autant de contre-indications.

L'unanimité des auteurs est formelle : pas d'amphétamine dans les grandes affections cardio-vasculaires. La coronarite surtout sera une contre-indication absolue. L'hypertension accentuée devra inciter à la prudence.

Mode d'action de l'Amphétamine dans l'obésité.

Les auteurs ont surtout expliqué l'action amaigrissante de l'amphétamine par la réduction de l'appétit et par l'augmentation des dépenses énergétiques due à l'excitation psycho-motrice qu'elle provoque. Certains ont invoqué des processus variés. Nous allons les analyser successivement.

1. *La réduction de l'appétit* est un facteur d'une efficience certaine, d'autant plus que le rôle de la suralimentation sera plus grand dans la pathogénie du cas considéré (Phagomanie, Anhédomie). Mais des pertes de poids appréciables ont pu être obtenues sans régime et sans réduction de l'apport alimentaire : Telle obésité qui résistait au régime sera favorablement influencée par l'amphétamine. Ceci est typique surtout dans certaines obésités spongieuses.

Tainter a fait des expériences très ingénieuses pour étudier la part qui revenait, dans l'amaigrissement, à divers processus. Il prit des séries de 2 rats. L'un des rats recevait la benzédrine, l'autre servait de témoin et recevait chaque jour une quantité de nourriture égale à celle que le sujet traité avait consommée la veille. Parfois même il arrivait que le rat témoin ne mangeait pas toute la ration qui lui était octroyée. Tainter put ainsi constater que le poids ne variait pas simplement en fonction de la nourriture ,car lese rats qui recevaient la benzédrine étaient beaucoup plus affectés que les rats témoins.

Quoiqu'il en soit, cette action déprimante de l'appétit reste pour la plupart des auteurs, notamment pour Harris, Ivy et Searle, le fait primordial. Il n'est pas douteux que cette propriété trouve son application dans toutes les formes, sauf exception, d'obésité, et à elle seule elle suffirait à conférer à l'amphétamine une grande valeur.

2. *L'accroissement de l'activité.* On sait combien l'exercice physique est incapable de donner des améliorations appréciables, on sait qu'il est parfois nocif. Les auteurs considèrent généralement ce facteur d'un œil favorable, mais se gardent bien de lui attribuer un intérêt excessif.

Ces deux modes d'action du médicament ne résument pas tout ce qu'on peut en attendre.

3. *Action sur le métabolisme général.* L'amphétamine n'agit pas en augmentant la dépense de fond. Mais de l'avis de divers auteurs, il y aurait accroissement du métabolisme d'action, compris entre 0 et 15 %.

4. On pouvait penser que l'amphétamine, perturbant plus ou moins le transit gastro-intestinal, aurait une *incidence sur la qualité de la digestion*, et provoquerait une mauvaise assimilation des aliments. C'est encore TAINTER, en pesant les selles des rats après dessication, qui démontra que cette hypothèse ne pouvait être retenue. D'ailleurs le plus souvent les doses utilisées en thérapeutique sont insuffisantes à retentir sur le tractus digestif. (ROSENBERG; ROSENTHAL et SOLOMON; PELNER.)

5. *Action psychique*. Nous avons vu quelle importance de nombreux auteurs atttribuent au terrain névrotique si souvent rencontré dans l'obésité, qu'ils qualifient même de « névrose organique ».

Nous avons vu les obésités déclenchées par un choc émotif. Parfois le terrain est constitutionnel, on remonte à des complexes affectifs plus ou moins refoulés de l'enfance. Bref, le facteur psychogénique de l'obésité doit être considéré comme capital, le traitement ne doit pas seulement viser à entraîner artificiellement une baisse du poids, mais il doit aussi s'adresser à cet élément. Or l'amphétamine est avant tout psychotonique. SOLOMON et PRINZMETAL l'utilisèrent dans certaines formes d'asthénie, GUTTMANN et MYERSON en tirèrent bénéfice dans des états dépressifs simples, et par la suite de nombreux auteurs confirmèrent ces observations. (DAVIDOFF; NATHANSON; WILBUR; WOOLEY). Par conséquent, ce médicament ,par son action stimulante sur les centres supérieurs et sur l'humeur, peut rendre d'incontestables services chez ces obèses déprimés, asthéniques, plus ou moins névrosés. Par son action euphorisante et excitante, il invigore le malade, le sort de son sédentarisme, le rend capable de suivre correctement le régime (ROSENBERG; COLTON; HAWIRKO; NEUVEGLISE; PELNER, etc...).

Mais il est démontré par l'usage que l'amphétamine est incapable de modifier en profondeur le terrain névrotique ou le trouble mental du malade, et à ce point de vue, SHORVON et SARGANT accordent beaucoup plus de crédit à la psychothérapie sous narcose, PELNER et d'autres, à la psychothérapie simple.

6. L'amphétamine est susceptible d'agir *sur le métabolisme de l'eau*. Le sujet de WAUD, pendant les 3 ou 4 jours suivant l'administration de benzédrine, perdait de 4,500 kilos à 6,400 kilos, ce qui ne peut s'expliquer que par une deshydratation massive. Malgré la polyurie immédiate qu'il présentait, il n'avait pas soif.

MAY et NETTER trouvent généralement chez les obèses une tension veineuse élevée, au-dessus de 18. Sur 39 malades, ils trouvent :

Tension veineuse de 18 à 20 chez 5 malades.
Tension veineuse de 20 à 30 chez 26 malades.
Tension veineuse de 30 à 40 chez 4 malades.
Tension veineuse au-dessus de 40 chez 1 malade.

Passant en revue les explications possibles, ils s'arrêtent à l'hypothèse suivante : il y aurait chez les obèses une hypotonie capillaro-veinulaire avec vaso-dilatation, ce qui amène une diminution de la perte de charge entre artères et veines. Cette distension capillaire, allant de pair avec une perméabilité accrue, expliquerait les troubles de rétention hydrique si communs chez les obèses. Or c'est le sympathique qui tient sous sa dépendance et le tonus capillaro-veinulaire, et la perméabilité capillaire à l'issue de l'eau. Or l'amphétamine est sympathomimétique, et de fait, chez leurs obèses, MAY et NETTER ont noté une diminution de la T. V. précédant toute perte de poids.

Ainsi, si on considère que la rétention hydrique de l'obèse n'est pas d'origine univoque, mais que trois facteurs au moins sont susceptibles de l'engendrer en se combinant, soit hyperfolliculinie, hypotonie sympathique, excès d'hormone oligurique rétropituitaire, on voit que l'amphétamine est susceptible d'agir sur les deux derniers [VERNEY en 1946, a montré que la tension émotionnelle entraîne, par l'intermédiaire de l'hypothalamus, une mise en circulation de l'hormone pituitaire antidiurétique.

7. BRUCH a émis l'avis que l'amphétamine devait retentir directement sur *le métabolisme des graisses*, et PELNER s'en est fait l'écho. C'est là à notre sens le point capital, il y a atteinte directe des centres métaboliques diencéphaliques. Que l'amphétamine atteigne électivement le diencéphale, on n'en saurait douter, tout concourt à le prouver assez éloquemment : son action sur l'humeur et l'affectivité, son action sur le sommeil, son action sur l'appétit, son action réveillante dans la narcose ou dans le coma barbiturique. JUSTIN-BESANÇON a étudié cette action sur le chat et sur le chien. Les barbituriques sont des narcotiques à action prédominante sous-corticale, hypothalamique. Or au cours du coma barbiturique, les premiers effets d'une injection d'amphétamine sont un réveil à manifestations hypothalamiques, suivi seulement quelques minutes après d'un réveil cortical et psychique, se traduisant sur l'électro-corticogramme. Des doses faibles ne donnent qu'un réveil hypothalamique. JACOBSEN, WOLLSTEIN et CHRISTIANSEN pensent également que le point d'attaque des amines est l'hypothalamus. L'hypothèse que l'amphétamine fait maigrir parce qu'elle active le catabolisme lipidique est séduisante. Elle concorde avec ce que l'on observe cliniquement. Il est incontestable que chez l'homme, et expérimentalement chez l'animal, l'amphétamine donne des amaigrissements plus rapides et plus importants que le seul régime. Tout se passe comme si elle agissait à la manière d'un analeptique des centres métaboliques. Elle n'a pas une efficacité identique dans toutes les formes cliniques. Si l'obésité plethorique exogène lui obéit assez bien, probablement ici à

cause de la diminution d'appétit, les obésités de la jeune fille ou de la jeune femme à type spongieux, les obésités post-partum, tous cas dans lesquels la participation hypothalamo-hypophysaire est prédominante, en bénéficient elles aussi amplement. Les gens les plus obèses sont ceux qui, proportionnellement, maigrissent le moins. En aucun cas ,chez les grands obèses, le poids idéal ne peut être atteint. C'est que ces gens sont aussi ceux dont les centres régulateurs sont le plus perturbés. Ils sont bien stimulés par l'amphétamine, mais celle-ci ne peut les restaurer dans leur intégrité fonctionnelle, elle corrige les troubles superficiellement, dans la mesure où ils sont réversibles, sans pouvoir redresser une déviation profonde. Elle agit dans la mesure où les centres nerveux sont encore excitables et capables de réaction. Il serait intéressant d'établir un rapport entre son efficacité et l'ancienneté de l'obésité : on peut penser qu'un trouble plus récent soit plus influençable ?

Il semble s'agir somme toute d'une action chimique assez superficielle, incapable de réparer complètement ni définitivement la mauvaise fonction neuro-végétative. A plus forte raison les facteurs génétiques, la structure intime de la cellule, restent-ils au-dessus des ressources médicamenteuses.

L'immense avantage des amphétamines réside néanmoins dans ce fait que, atteignant la déviation métabolique dans sa source même ,elles sont susceptibles d'apporter des résultats beaucoup plus rationnels qu'on ne peut en attendre des autres thérapeutiques, parce que justement elles corrigent des facteurs pathogéniques que ces autres thérapeutiques ignorent complètement.

CONCLUSION

Nous nous somms attachés dans cette thèse à montrer que l'amphétamine agissait sur l'obésité par des mécanismes essentiellement différenffts de ceux des autres thérapeutiques, et beaucoup plus pathogéniques. Son action porte surtout sur les centres nerveux supérieurs. Elle influe sur l'appétit, qu'elle modère; sur les facteurs affectifs et sur le psychisme, qu'elle améliore; sur le métabolisme des lipides qu'elle stimule, et sur celui de l'eau.

La posologie et la conduite du traitement offrent quelques variations avec les divers auteurs. On peut en dégager quelques lignes principales :

Doses progressives, pour tâter la sensibilité du malade, et dégressives.

Doses de 15 à 40 mgr. par jour en moyenne pour le produit racémique, de 10 à 30 mgr. pour le produit dextrogyre.

Prises fractionnées, 1/2 heure à 1 heure avant les repas pour obtenir le maximum d'effet sur l'appétit, et jamais après 15 heures pour éviter l'insomnie.

Cure de 6 à 8 semaines, à renouveler, si besoin est, après quelques mois de repos.

Surveillance et neutralisation des quelques troubles bénins pouvant survenir.

La supériorité de l'un des deux produits, racémique ou dextrogyre, n'est pas démontrée. Les résultats sont superposables avec l'une ou l'autre forme. L'action qui compte dans l'obésité est l'action centrale. Il est possible pourtant que l'action périphérique influe en ce qui concerne la rétention d'eau. Le choix pour le moment ne repose sur aucun critère précis. Il faut retenir que, pratiquement, on peut essayer de substituer l'un à l'autre, ou encore utiliser la méthylamphétamine, en cas d'intolérance.

Les avantages pratiques du traitement sont multiples: amaigrissement rapide et substantiel dans un pourcentage de cas supérieur à celui des autres méthodes; efficacité dans toutes les formes d'obésité; bonne tolérance et application possible à des sujets âgés ou en état d'infériorité physique; commodité du traitement qui reste compatible avec une activité normale.

L'amphétamine associée au régime hypocalorique mérite donc la première place et constitue actuellement le traitement de choix

des obésités. Ce n'est pas dire qu'il faille rejeter en bloc tout autre moyen, et on pourra souvent trouver avantage d'associations médicamenteuses, simultanées ou successives.

Mais il ne faut pas se leurrer d'illusions. Il est hasardeux en matière d'obésité, de parler de guérison.

Une cure d'amaigrissement n'apporte qu'une solution provisoire Il importe que l'obèse adopte et maintienne avec persévérance des conditions de vie nouvelles plus conformes à ses exigences physiologiques fondamentales.

Vu : *Le Président de Thèse,*
SENDRAIL.

Vu : *Le Doyen,*
Pour le Doyen, l'Assesseur,
BRUSTIER.

Vu et permis d'imprimer.
Toulouse, le 16 juin 1950.
Le Recteur,
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

ADLERSBERG (D.) et MAYER (M. E.). — Résultats d'un traitement prolongé de l'obésité par le régime, le régime associé aux médicaments tyroïdiens, ou le régime avec l'amphétamine (*J. of Clin. Endocrinology*, mars 1949, p. 275).

ALBRECHT (F. K.). — The use of benzédrine sulfate in obesity (*Ann. of Int. Med.*, décembre 1944, 21, 983).

ALLES (G. A.). — The comparative physiological actions of phenylisopropylamines. Pressor effect and toxicity (*J. of Pharm. Exp. Ther.*, mars 1933, 47, 339).

ALLES (G. A.) et PRINZMETAL (M.). — The comparative physiological actions of phenylisopropylamines. Bronchical effect (*J. Pharm. Exp. Ther.*, juin 1933, 48, 161).

ALLES (G. A.). — Comparative physiological actions of the optically isomeric phenylisopropylamines (*Univ. Calif. Publ. Pharm.*, 18 avril 1939, 1, 129).

ALTSCHULE et IGLAUER (A.). — Effect of benzédrine and paredrine on the circulation, métabolism and respiration in normal man (*J. Clin. Invest.*, mai 1940, 19, 497).

ANDERSON (E. W.) et SCOTT (W. C.). — Cardiovascular effects of benzédrine (*Lancet*, 19 décembre 1936, 2, 1.461).

APFLEBERG (B.). — A case of benzedrine sulfate poisonning (*J. A. M. A.*, 19 février 1938, 110, 575).

AZERAD (E.) et BERTHAUX. — Critique de l'obésité par rétention de'au (*Presse Méd.*, 5 février 1949, p. 121).

BARDON (J.). — Contribution à l'étude des intoxications par le dinitrophénol (*Thèse, Paris*, 1949).

BAUER (J.). — L'appétit et la suralimentation, et leurs rapports avec l'obésité (*Am. J. of Digest. Dis.*, décembre 1947, p. 397).

BÉCLÈRE (C.) et SIMONNET (H.). — L'obésité par hypersécrétion hypophysaire (*Paris Médical*, 1945, 35, 411).

BERGER (G.) et DALE. — (*J. Physiol.*, 1910, 41, 19).

BEYER (K. H.). — The effects of benzedrine on métabolism and the cardio-vascular system in man (*J. Pharm. Exp. Ther*, mai 1939, 66, 318).

BEYER (K. H.) et MEEK (W. J.). — Effect of benzedrine on gastric emptying and intestinal activit (*Arch. Int. Med.*, 1939,

63, 752).

BINET (L.) et BURSTEIN (M.). — (*Compte rendu de la Soc. de Biol.*, 1938, 129, 294).

BROWNE (R. C.).. — (*British Med. J.*, 8 juin 1946, p. 870).

BRUCH (H.). — Aspects psychologiques de l'obésité (*Bull. of the New-York Acad. of Med.*, février 1948, p. 73).

CACHERA (R.), LAMOTTE (M.) et DUBRISAY (J.). — Contribution à l'étude de l'hydratation dans l'obésité (*Presse Méd.*, 25 janvier 1950, p. 65).

CALVET-BEGNI (D.). — La part de la rétention hydrosaline dans les obésités de la femme avec anomalies du cycle ovarien (*Thèse, Toulouse*, 1948).

CAVENESS. — Benzedrine sulfate in elderly people (*New-York St. J. of Med.*, mai 1947, p. 1.003).

COLTON (N. H.), SEGAL (H. I.), STEINBERG (A.), SHECHTER et PASTOR. — The menagement of obesity with emphasis on appetite control (*Am. J. Med. Sci.*, juillet 1943, 206, 75).

CUTH-BERTSON (D. P.) et KNOX. — Les effets de substances analeptiques sur les sujets fatigués (*J. of Physiol.*, 15 mars 1947, p. 42).

DALBIES (H.). — L'isomère droit du phenyl-1 amino-2 propane (*Thèse, Paris*, 1948).

DAUTREBANDE (L.), PHILIPPOT (E.), CHARLIER (R.), DUMOULIN et NOARÈDE. — Aérosols médicamenteux. Influence des médicaments sympathicotoniques dits bronchodilatateurs (*Arch. Int. Pharm. Therop.*, 1941, 66, p. 337).

DAVIDOFF (E.). — A comparison of the stimulating effect of amphetamine, d. amphetamine and d. methylamphetamine (*Med. Rec.*, juillet 1943, 156, 422).

DAVIDOFF (E.) et REIFENSTEIN (E. C.). — The stimulating action of benzedrine sulfate (*J. A. M. A.*, mai 1937, 108, 1.770).

DAVIES (I. J.). — (*Brit. Med. J.*, 25 septembre 1937, p. 615).

DAVIS (P. L.). et STEWART (W. B.). — The use of benzedrine sulfate in postencéphalitic parkinsonism (*J. A. M. A.*, 4 juin 1938, p. 1.890).

DECHAUME (J.). — Affections du sympathique (*In Traité de Médecine*, t. XVI, Masson, 1949).

DELAY (J.), MALLET (J.). — Syndrome adiposo-génital chez une hébéphrène. Action remarquable de l'encéphalographie gazeuse et de l'électro-choc (*Ann. Méd Psych.*, avril 46, p. 361).

— La doctrine psycho-somatique (*Presse Méd.*, 13 décembre 1947, p. 833). La psycho-physiologie humaine (*P. U. F.*, 1945).

DELAY (J.), GÉRARD (H. P.) et PICHOT (P.). — Etude comparée de l'action psycho-physologique de divers amphétamini-

ques dextrogyres et racémiques (*Sem. Hôp.*, 14 septembre 1948, p. 2.217).

DILL (D. B.) JOHNSON (R. E.) et DALY (C.). — Métabolic and cardio-vascular effets of intramuscular injections of adrenalin and amphetamine (*Am. J. of Med. Sci.*, novembre 1939, 198, 702).

EHRICH (W. E) et KRUMBAAR (E. B.). — (*Am. J. of Int. Med.*, 1937, 10, p. 1.874).

ENRICH (W. E)., LEWY (F. H.) et KRUMBHAAR (E. B.). — Experimental studies on the toxicity of benzedrine sulfate in various animals (*Am. J. of Med. Sci.*, décembre 1939, 198, 785).

FREED (S. C.). — Psychic factory in the development and treatment of obesity (*J. A. M. A., février* 1947, 113, 369).

DE GENNES (M. L.). et WALLET (M.). — Les engraissements paradoxaux par rétention d'eau (*Sem. Hôp.*, 7 juillet 1945, n° 25, p. 686).

GERICKE. — (*J. A. M. A.*, 11 août 1945, p. 1.098).

GILBERT-DREYFUS. — Les obésités spongieuses (*Sem. Hôp.*, 1947, n°° 38, p. 2.327). — L'obésité paradoxale, syndrome psycho-somatique (*Presse Méd.*, 3 avril 1948, p. 249). — Classification et traitement des obésités (*Progrès Médical*, 21 septembre 1948, p. 445).

GOETZL (F. R.) et STONE (F.). — Influence du sulfate d'amphétamine sur l'acuité olfactive et l'appétit (*Gastro-enterology*, avril 1948, p. 708).

GUILLOT-URBAIN (G.). — Action du sulfate d'amphétamine sur la capacité de travail musculaire chez le rat (*J. de Physiol.*, 1947, p. 373). — Action tensionnelle d'une nouvelle série d'maines (*J. de Physiol.*, 1948, p. 159).

GUILLOT-URBAIN (G.) et BEAUVALLET (M.). — Le sulfate d'amphétamine a-t-il une action broncho-dilatatrice chez l'animal ? (*Thérapie*, 1948, t. 3, p. 65).

GWYN (H .B.) et YATER (W. M.). — Study of temporasy use of therapeutic doses of benzedrine sulfate in 147 supposedly normal young men (*Mde. Annals of District of Columba*, décembre 1937, 6, 356).

HARRIS (S. C.), IVY (A .C.) et SEARLE (L.). — The mechanism of amphetamine induced loss of weight : a consideration of the theory of hunger and appetite (*J. A. M. A.*, 23 août 1947, 134, 1.468).

HARTUNG (W. H.) et MUNCH (J. C.). — Amino-alcohols. The preparation and pharmacodynamic activity of four isomeric phenylpropylamines (*J. of Am. Chemical Soc.*, mai 1931, 53, 1.875).

HARVIER (P.) et PERRAULT (M.). — Les obésités de disette et leur

traitement (*Paris Médical*, 30 novembre 1945, p. 370).

HAUSCHILD (F.). — Tierenexperimentalles über eine peroral wirksame zentralanaleptische substanz mit peripherer kreislaufwirkung (*Klin Wschr.*, 1938, 36, 1.257).

— Pharmacologie du 1-phenyl 2-méthyl amino propane (Pervitine) (*Arch. Exp. Pathol. u. Pharmakol.*, 1939, 191, 465).

— Pharmacologie des phenylalcoylamines (*Arch. Exp. Path. u. Pharm.*, 1940, 195, 647).

HAWIRKO (L.) et SPRAQUE (P. H.). — Treatment of obesity by appetite depressing drugs (*Canad. M. A. J.*, janvier 1946, 54, 26).

HECKEL (F.). — Maigrir. Pourquoi. Comment (*Maloine*, 1939).

HERTZOG (A. J.), KARLSTROM (A. E.) et BETCHEL (M. J.). — Accidental amphetamine sulfate poisoning (*J. A. M. A.*, 23 janvier 1943, 121, 256).

JACOBSEN (E.), WOLLSTEIN (A.) et CHRISTIANSEN (J. T.). — Die wirkung einiger amine auf das zentrale nervensystem (*Klin. Wschr.*, 1938, 45, 1.580).

JUNET (R.). — L'obésité et son traitement par la benzédrine (*Praxis*, 5 mai 1949, p. 403).

JUSTIN-BESANÇON (L.). — Les psychamines (*Entretiens Bichat*, 1948, p. 299).

JUSTIN-BESANÇON (L.), KLOTZ (H. P.) et BORENSTEIN (P.). — Effets du phényl-1 amino-2 propane droit sur le système nerveux central d'animaux soumis à l'action d'un barbiturique (*J. de Physiol.*, 1949, 41, 453). — Recherches expérimentales sur le mode d'action du phényl-1 amino-2 propane dextogyre dans le traitement du coma barbiturique (*B. et M. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1949, nos 7 et 8, p. 291).

KALB (S. W.). — Amphetamine sulfate and thyroïd extracts in the treatment of obesity. Observ of 500 cases (*J. Med. Soc., New-York*, février 1942, 39, 74).

KUNDE (M. M.). — Le rôle des hormones dans le traitement de l'obésité (*Ann. of Int. Med.*, mai 1948, p. 971).

KUNSTADTER (R. H.). — Experience with benzedrine sulfate in the management of obesity in children (*J. Pediat.*, 1940, 17, 490).

KUNSTADTER (R. H.)., NECHELES (H.) et WEINER (M.). — (*Am. J. of Med. Sci.*, 1943, 205, 820).

LERAY (J.). — Obésités féminines dites « de guerre » (*Gazette Méd. de France*, mai 1946, n° 9, p. 243). — Obésités endocriniennes actuelles et leur traitement (*Gaz. Med. de France*, mai 1948, p. 369).

LESSES (M. F.) et MYERSON (A.). — Benzedrine sulfate as an aid

in the treatment of obesity (*New-England J. of Med.*, 20 janvier 1938, p. 119).

Van Liere (E. J.) et Sleeth (C. K.). — The effect of benzedrine sulfate on the emphtying time of the stomach (*J. of. Pharm. and Exp. Therap.*, 1938, 62, 111).

Loublie (G.). — L'obésité d'origine cérébrale (*Sem. Hôp.*, 21 août 1946, p. 1.503).

Luco (J. V.) et Eyzaguirre (C.). — Amphétamine et cocaïne, effets sur la fonction neuro-musculaire (*J. of Pharm. and Exp. Therap.*, 3 juillet 1948, p. 261).

May (E.) et Layani. — Obésité rebelle traitée avec succès par radiothérapie à doses stimulantes (*Sem. Hôp.*, 13 décembre 1935).

May (E.) et Netter (A.). — La pression veineuse dans l'obésité féminine (*B. et M. de la Soc. Méd. Hôp., Paris,* 1949, nos 19-20, p. 724).

May (E.), Netter (A.), Mathé (G.) et Phipps. — Action thérapeutique du phényl-1 amino-2 propane dextrogyre dans l'obésité (*B. et M. de la Soc. Méd. Hôp., Paris,* 1949, ns 19-20, p. 729).

Mathieu (P.). — (Concours Méd., 20 mars 1948, p. 555).

Mellenby (E.). — Affections du système neuro-végétatif conditionnées par une alimentation défectueuse (*Schweiz. Med. Wochs,* 24 mars 1937, p. 349).

Myerson (A.). — Human autonomic pharmacology (*J. A. M. A.*, janvier 1938, p. 101).

Myerson (A.) et Ritvo (M.). — Benzedrine sulfate and its value in spasm of the gastro-intestinal tract (*J. A. M. A.*, 4 juillet 1936, 107, 24).

Myerson (A.), Loman (J.) et Dameshek (W.). — Physiologie effects of benzedrine, and ist relation ship to other drugs affecting the autonomic nervous system (*Am. y of Med. Sci.,*) octotbre 1936, 192, 560.

Myerson (A), Rinkel (M.) et Dameshek (W.). — The anatomic pharmacology of the gastric juice (*New England J. Med.*, 1936, 215, 1.005).

Nathanson (M. H.). — The central action of B. amino propylbenzène (*J. A. M. A.*, 13 février 1937; 108, 528).

Neuvéglise (J.). — Les obésités des déprimés (*Journal des Praticiens,* 10 février 1949, p. 66).

O'Connor (D. M.). — La benzedrine (*Brit. Med. J.*, 2 janvier 37, p. 43).

Pelner (L.). — The treatment of obesity by appetite control : the use of autonomic substances and their synergists (*Ann. of Int. Med.*, 1945, 22, p. 201).

Pende (N.). — Action des aliments sur le système endocrino-

sympathique (*Presse Méd.*, 21 septemb. 1935, p. 1.419).

PEOPLES (S. A.) et GUTTMANN (E.). — Hypertension produced with benzedrine (*Lancet*, 16 mai 1936, p. 1.107).

PETERS (C. M.) et FAULKNER (J. M.). — *Am. J. of Med. Sci.*, 1939, 198, 104).

PFISTER (C,). — Traitement de l'obésité par la benzédrine (*Revue Méd. de la Suisse Romande*, 25 avril 1949, p. 288).

PICK (E. P.) et FEITELBERG (S.). — Action thermogénétique de l'adrénaline et de la benzédrine sur le cerveau (*Arch. Int. Pharm. et Thérap.*, 1er avril 1948, p. 219).

PINESS (G.), MILLER (H.) et ALLES (G. A.). — Clinical observations on phenylominoethanol sulfate (*J. A. M. A.*, 15 mars 1930, 94, 790).

PRINZMETAL (M.) et ALLES (G. A.). — The central nervous system stimulant effects of dextro amphetamine sulfate (*Am. J. of Med. Sci.*, novembre 1940, 200, 665).

RICHARDSON (H. B.). — Amphetamine sulfate in the treatment of obesity (*New-York St. y of Med.*, mai 1947, p. 998).

ROSENBERG (D. H.). — The further use of amphetamine and dextro amphetamine in the treartment of obesity (*M. World*, mai 1942, 60, 210).

ROSENBERG (D .H.), ARENS (R. A.), MARCUS (P.) et NECHELES (H.). — Benzedrine sulfate. Pharmacologie. Study of its effects on the gastro-intestinal tract (*J. A. M. A.*, 11 juin 1938, p. 1.994).

ROSENTHAL (G.) et SOLOMON (H. A.). — Benzedrine sulfate in obesity. (*Endocrinology*, 1940, 26, 807).

SANGSTER (W.), GROSSMAN (M. I.), IVY (A. C.). — Influence de la d. amphétamine sur les contractions gastriques provoquées par la faim, et sur la quantité d'aliments ingérés, chez le chien (*Am. J. of Physiol.*, 1er mai 1948, p. 259).

SCHULTE (J. W.), REIF (E. C.), BACHER (J. A), LAWRENCE et TAINTER. — Further study of central stimulation from sympathomimetic amines (*J. of Pharm. and Exp. Therap.*, janvier 1941, 71, 62).

SENDRAIL (M.). — Les obésités de disette (*Soc. de Méd. de Toulouse*, 7 juillet 1944, et *Toulouse Médical*, décembre 1944, n° 560). — Les obésités juvéniles féminines de typ espongieux (*La Clinique*, janvier 1950, p. 5).

— Traitement de l'obésité (*Journées Médicales de Toulouse*, mai 1950).

SMITH (L. C.). — Collapse with death follonning the use of amphetamine sulfate (*J. A. M. A.*, 9 septembre 1939, 113, 1.022).

SMITH (O. N..) et CHAMBERLIN (G. W.). — Benzedrine sulfate, its effects on the motor fonction of the digestive tract, on gas-

tric acidity, and on évacuation of the biliary system (*Radiol.*, déc. 1937, 29, 676).

SHORVON (H. J.) et RICHARDSON (J. S.). — Sudden obesity and psychological trauma (*Brit. Med. J.*, 29 octobre 1949, p. 951).

SOLOMON (P.), MITCHEL (R. S.) et PRINZMETAL (M.). — The use of benzedrine sulfate in postencéphalitic Parkinson's disease (*J. A. M. A.*, mai 1937, 108, 1.765).

STORZ (H.) et KIRK (R.). — (*Deutsche Med. Wochs.*, 1937, 63, 393).

TAINTER (M. L.). — Actions of benzedrine and propadrine in the control of obesity (*J. of Nutrition*, janvier-juin 1944, 27, 89).

TREVAN (J. W.). — (Proc. Roy. Soc. Med., 1939, 32, 391).

VAGUE (J.). — Le traitement des obésités (*Marseille Méd.*, 15 mai 1946, p. 210). — Diagnostic étiologique des obésités (*Marseille Méd.*, 15 février 1947, p. 45). — Les obésités (*Biologie Méd.*, mars-mai 1947, p. 33 à 79). — Obésité et hydropexie (*Sem. Hôp.*, 14 mai 1948, p. 1.207).

VERNEY (E. B.). — The antidivretic hormone and the factors uhich détermine its release (*Proc. Roy. Soc. Med.*, 1947, 135, 25-106).

WAUD. — Effets de doses toxiques de benzyl methyl carbinamine chez l'homme (*J. A. M. A.*, janvier 1938, p. 206).

WILLIAMS (R. H.), DAUCHADAM (W. H.), ASPER (W. F.) et TOWFRY. — L'obésité et son traitement : emploi de composés engendrant l'anorexie (*Am. of Int. Med.*, septembre 1948, p. 510).